



اپیدمیولوژی و کنترل بیماری‌های شایع در ایران

ویراست چهارم



دکتر فریدون عزیزی

دکتر حسین حاتمی دکتر محسن جانقربانی

پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

بیماری‌های غدد درون ریز

بخش سوم

گفتار ۷: دیابت

گفتار ۸: دیابت و روزه‌داری

گفتار ۹: چاقی

گفتار ۱۰: افزایش چربی‌های خون

گفتار ۱۱: استئوپروز

گفتار ۱۲: سندروم تخمدان پلی کیستیک

گفتار ۱۳: اختلال‌های ناشی از کمبود ید

گفتار ۱۴: کم‌کاری مادرزادی تیروئید

دیابت

دکتر داوود خلیلی، دکتر حسین دلشاد، دکتر فریدون عزیز

بیماری دیابت، گروهی از اختلال‌های متابولیک است که با افزایش گلوکز سرم تشخیص داده می‌شوند. عوامل مختلفی شامل عوامل ژنتیکی، محیطی و شیوه‌ی زندگی در ابتلا به این بیماری، نقش دارند. کاهش ترشح انسولین، کاهش مصرف گلوکز توسط سلول‌های بدن به دلیل مقاومت به انسولین و نیز افزایش تولید گلوکز، به درجات مختلف در هر یک از انواع این بیماری وجود دارد. تغییرات عمده ناشی از عوارض زودرس و دیررس این بیماری در سیستم‌های بدنی، موجب ناتوانی، از کار افتادگی، هزینه‌های بالای درمانی و مرگ می‌شود. دیابت پنجمین علت مرگ و اولین علت نارسایی مزمن کلیه، قطع پای غیرترومایی و نیز کوری در بسیاری از جوامع است.

طبقه‌بندی دیابت قندی

تقسیم بندی انواع دیابت بر اساس روند بیماری‌زایی آن انجام می‌شود. شایع‌ترین انواع دیابت، نوع ۱ و ۲ هستند که از نظر سبب‌شناسی، همه‌گیری‌شناسی، و بسیاری جهت‌های دیگر با یکدیگر اختلاف دارند (۱) و در ادامه به تفصیل شرح داده خواهند شد. علاوه بر دو نوع شایع، دیابت ممکن است به علل دیگری مانند اختلال‌های ژنتیکی، برخی بیماریها و یا همراه با بعضی داروها و مواد شیمیایی ظاهر شود. تقسیم‌بندی دیابت در جدول ۱ آورده شده است. دیابت بارداری جدا از دیابت نوع ۱ و ۲ آورده شده است، زیرا در یک خانم باردار برای اولین بار تشخیص داده می‌شود. عوارض آن برای مادر و جنین شبیه افرادی است که از قبل دیابت داشته و سپس باردار شده‌اند و پس از ختم بارداری، تحمل گلوکز ممکن است به طور کامل طبیعی شود، اگرچه در نیمی از موارد، دیابت نوع ۲ در زمانی از زندگی ایجاد خواهد شد.

علائم و عوارض بیماری

علائم بیماری دیابت، ناشی از غلظت قند خون بالای ۱۸۰ میلی‌گرم است که سبب ورود گلوکز به ادرار و دیورز اسموزی می‌شود. افزایش حجم و تعداد دفع ادرار، تشنگی، ضعف و خستگی، پرخوری، تاری دید و خارش پوست و واژن از شایع‌ترین علائم اولیه‌ی بیماری دیابت هستند.

عوارض مزمن بیماری دیابت، شامل سه دسته است: ۱- عوارض رگ‌های بزرگ (ماکروواسکولار)، ۲- عوارض رگ‌های بسیار کوچک (میکروآنژیوپاتی) و ۳- عوارض مربوط به اعصاب (۲). عوارض رگ‌های بزرگ، به‌صورت آترواسکلروز رگ‌های اکلیلی قلبی، بیماری عروق مغز و ابتلای رگ‌های محیطی دیده می‌شود. عوارض رگ‌های بسیار کوچک شامل نفروپاتی و رتینوپاتی دیابتی است که شایع‌ترین و عمده‌ترین عوارض دیررس بیماری دیابت هستند. عوارض عصبی - ماهیچه‌ای دیابت بیشتر به صورت منوروپاتی یک یا چند تنه‌ی عصبی، پلی‌نوروپاتی متقارن محیطی، پلی‌نوروپاتی محیطی، نوروپاتی دیابتی اعصاب خودکار و آمیوتروپی دیابتی خودنمایی می‌کند.

جدول ۱- تقسیم‌بندی سبب‌شناسی دیابت قندی

۱- دیابت نوع ۱
الف. با مداخله‌ی سیستم ایمنی
ب. ایدیوپاتیک
۲- دیابت نوع ۲
۳- علت‌های دیگر
الف. اختلال‌های ژنتیکی سلول‌های بتا
ب. اختلال‌های ژنتیکی در عمل انسولین
ج. بیماری‌های لوزالمعده
د. بیماری‌های غدد درون‌ریز
هـ. دارو یا مواد شیمیایی
و. عفونت‌ها
ز. انواع نادرتر همراه با بیماری‌های ژنتیکی یا اشکال ایمنی بدن
۴- دیابت بارداری (GDM) ^۱

تشخیص بیماری دیابت

دیابت نوع ۱ از تظاهرات بالینی اختصاصی با شروعی نسبتاً حاد و افزایش نسبتاً قابل توجه قند خون بر خوردار بوده که در اغلب موارد نیاز به آستانه بخصوصی از گلوکز پلاسما برای تشخیص ندارد. اما دیابت نوع ۲ شروعی تدریجی داشته که در طی آن گلوکز خون به تدریج افزایش پیدا می‌کند لذا آستانه مشخصی از گلوکز پلاسما که بتواند موارد دیابتی را از غیر دیابتی افتراق دهد، برای تشخیص دیابت نوع ۲ ضرورت پیدا می‌کند.

برای سال‌ها تشخیص دیابت بر اساس اندازه‌گیری گلوکز پلاسما ناشتا یا گلوکز پلاسما ۲ ساعت پس از مصرف ۷۵ گرم پودر گلوکز (تست تحمل خوراکی گلوکز) بود. تقریباً تمام سیستم‌های مورد استفاده برای تشخیص و تقسیم‌بندی دیابت متکی به اندازه‌گیری غلظت گلوکز پلاسما می‌باشند. آستانه غلظت گلوکز پلاسما برای افتراق افراد دیابتی از غیر دیابتی قرار داده شده و مقادیر توصیه شده بطور قرار دادی بر حسب ارتباط آنها با بروز عوارض اختصاصی دیابت بوده است. با توجه به این نکته که علامت برجسته^۲ دیابت، هیپرگلیسمی مزمن است استفاده از شاخص‌های آزمایشگاهی که بیانگر هیپرگلیسمی مزمن باشند برای تشخیص دیابت در مقایسه با اندازه‌گیری گلوکز پلاسما منطقی‌تر به نظر می‌رسند.

در طول عمر ۱۲۰ روزه گلبول‌های قرمز مولکول‌های گلوکز با هموگلوبین موجود در آنها واکنش نشان داده و

^۱ Gestational diabetes mellitus

^۲ Hallmark

ترکیبی بنام هموگلوبین گلیکوزیله را بوجود می‌آورد. با گلیکوزیله شدن مولکول هموگلوبین این ترکیب تا پایان عمر گلبول‌های قرمز پا بر جا خواهد بود. تشکیل هموگلوبین گلیکوزیله در داخل گلبول‌های قرمز انعکاسی از غلظت نسبی گلوکز پلاسما است که گلبول‌های قرمز در طول سیکل زندگی خود با آن در تماس بوده‌اند. در افراد غیر دیابتی حدود ۴ تا ۶ درصد از هموگلوبین توتال خون گلیکوزیله می‌شود. هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C)^۱، در سال ۱۹۵۸ میلادی به روش کروماتوگرافی از انواع دیگر هموگلوبین جدا شد (۳) و ۱۰ سال بعد بعنوان یک گلیکو پروتئین (اتصال غیر آنزیمی گلوکز به پروتئین) شناخته شد (۴). هفت سال بعد *Rulibar* و همکاران نشان دادند که سطح خونی HbA1C در بیماران دیابتی بالا بوده و استفاده از آن را به منظور ارزیابی کنترل متابولیسم گلوکز بیماران دیابتی توصیه نمودند (۵، ۶). افزایش غلظت HbA1C با عوارض قلبی-عروقی، نروپاتی و رتینوپاتی در دیابت قندی توأم بوده است. مطالعات مشاهده‌ای ارتباط مستحکمی را بین رتینوپاتی دیابتی و غلظت HbA1C نشان داده‌اند (۷-۹) در صورتیکه این ارتباط برای گلوکز پلاسما ناشتا ضعیف تر بوده است (۱۰). تمام این شواهد حاکی از آن هستند که یک اندازه‌گیری قابل اعتماد از میزان گلیسمی مزمن مثل HbA1C که نشان دهنده شدت هیپرگلیسمی در طول زمان بوده و با بروز عوارض اختصاصی دیابت ارتباط قوی تری دارد، ممکن است بعنوان یک شاخص بیوشیمیایی بهتر برای دیابت بوده و می‌تواند به عنوان یک شاخص تشخیصی برای این بیماری باشد. هر چند کمیته منتخب انجمن دیابت آمریکا برای تشخیص و تقسیم بندی دیابت این مفهوم را مورد نظر قرار دادند اما بعلت استاندارد نشدن شیوه اندازه‌گیری HbA1C این پارامتر در شاخص‌های تشخیصی دیابت قرار نگرفت (۱۱).

پس از برنامه ملی استاندارد نمودن گلیکو هموگلوبین^۲ (۱۲) و در نتیجه استاندارد شدن اکثر روش‌های اندازه‌گیری HbA1C در آمریکا در سال ۲۰۰۹ میلادی، یک کمیته مجرب از اعضاء انجمن دیابت آمریکا (ADA)^۳ فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF)^۴ و انجمن اروپایی مطالعه دیابت (EASD)^۵، اندازه‌گیری HbA1C را نیز در معیارهای تشخیصی دیابت قندی قرار دادند (۱۳). مزایای اندازه‌گیری این پارامتر نسبت به اندازه‌گیری گلوکز پلاسما ناشتا و ۲ ساعت پس از غذا در جدول ۲ نشان داده شده است. معیار تشخیصی دیابت بر اساس آخرین توصیه انجمن دیابت آمریکا، در جدول ۳ آمده است (۳).

¹ Glycated Hemoglobin

² National Glycohemoglobin Standardization

³ American Diabetes Association

⁴ International Diabetes Federation

⁵ European Association for the Study of Diabetes

جدول ۲ - مزایای اندازه گیری HbA1c در مقایسه با اندازه گیری گلوکز پلازما در تشخیص دیابت

- ۱- روش اندازه گیری استاندارد شده است.
- ۲- شاخص بهتری از هیپرگلیسمی مزمن و خطر بروز عوارض مزمن دیابت است.
- ۳- از نوسانات بیولوژی نسبتاً کمتری برخوردار است.
- ۴- عدم پایداری قبل از آنالیز کمتری دارد.
- ۵- اندازه گیری آن نیاز به ناشتا بودن و زمان بخصوصی ندارد.
- ۶- بطور نسبی تحت تاثیر نوسانات حاد گلوکز پلازما مثلاً در شرایط استرس یا بیماری قرار ندارد.
- ۷- در حال حاضر بعنوان راهنمای درمان و هماهنگی رژیم درمانی با شرایط گلیسمی بیمار استفاده می شود.

جدول ۳ - معیارهای تشخیصی دیابت قندی بر اساس آخرین توصیه انجمن دیابت آمریکا

- هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) مساوی یا بیشتر از ۶/۵ درصد*
یا
 - گلوکز پلاسمای ناشتا مساوی یا بیشتر از ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر*
منظور از ناشتا حداقل گذشت ۸ ساعت از آخرین وعده غذا است.
یا
 - گلوکز پلاسمای ۲ ساعت پس از مصرف ۷۵ گرم محلول گلوکز خوراکی (تست تحمل گلوکز خوراکی) مساوی یا بیشتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر باشد*
یا
 - گلوکز پلاسمای اتفاقی^۱ مساوی یا بیشتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر در بیماری که علائم منتسب به هیپرگلیسمی را داشته یا در بحران هیپر گلیسمی است.
- *در غیاب هیپر گلیسمی بارز، نتیجه هر یک از این تستها با انجام مجدد تست باید مورد تایید قرار گیرد.

در سال ۱۹۹۷ و ۲۰۰۳ میلادی کمیته مجرب ADA برای تقسیم بندی و تشخیص دیابت یک گروه بینابینی از افراد را مشخص نمود که هر چند معیارهای تشخیصی دیابت را نداشتند اما مقادیر گلوکز پلاسمای آنها بالاتر از محدوده طبیعی بود. این افراد، در گروه دارای اختلال گلوکز ناشتا (IFG)^۲ یا اختلال تحمل گلوکز (IGT)^۱

^۱ Random plasma glucose

^۲ Impaired fasting glucose

طبقه‌بندی شدند. افراد مبتلا به IFG یا IGT بعنوان گروه مبتلا به دیابت نهفته یا در مرحله قبل از دیابت^۲ شناخته شده به این معنی که از خطر نسبی بیشتری برای ابتلا به دیابت در آینده برخوردارند. بعلاوه این افراد در معرض خطر بیماریهای قلبی- عروقی نیز می باشند زیرا IFG و IGT با چاقی (بخصوص چاقی مرکزی) اختلال لیپید با افزایش تری گلیسرید و یا با HDL پائین و فشار خون بالا همراه می باشند. خصوصیات تشخیصی افراد در مرحله قبل از دیابت در جدول ۴ آمده است.

دیابت زمان بارداری (GDM)

به هر درجه از عدم تحمل به گلوکز که در زمان بارداری ایجاد شده و یا برای اولین بار در این زمان تشخیص داده شود، دیابت بارداری گفته می‌شود. با توجه به اپیدمی چاقی و دیابت در دنیا، بر تعداد زنان دیابتی در سنین تولید مثل و در نتیجه تعداد زنان باردار مبتلا به دیابت نوع دو نیز افزوده شده است. غربالگری زنان دارای عوامل خطر بروز دیابت نوع دو، در اولین ویزیت پره ناتال با معیارهای تشخیصی استاندارد (جدول ۱) توصیه می‌شود. زنانی که در این مرحله مورد تشخیص قرار می‌گیرند بعنوان دیابت آشکار در نظر گرفته شده و دیابت زمان بارداری را شامل نمی‌شوند.

جدول ۴ - معیارهای تشخیصی افراد در معرض خطر ابتلا به دیابت

- گلوکز پلاسمای ناشتا (FPG) بین ۱۰۰ تا ۱۲۵ میلی گرم در دسی لیتر
- یا
- گلوکز پلاسمای ۲ ساعت پس از مصرف ۷۵ گرم محلول خوراکی گلوکز بین ۱۴۰ تا ۱۹۹ میلی گرم در دسی لیتر است.
- یا
- هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) بین ۵/۷ تا ۶/۴ در صد است.

دیابت زمان بارداری، احتمال بروز عوارض در مادر و نوزاد را افزایش می‌دهد. نتیجه مطالعه "هیپرگلیسمی و پی آمدهای ناگوار حاملگی" (HAPO)^۳ که یک مطالعه اپیدمیولوژیک چند ملیتی می باشد (۱۴) نشان داد که خطر بروز عوارض در مادر و نوزاد بطور پیوسته با افزایش قند خون مادر در هفته‌های ۲۴ تا ۲۸ بارداری، حتی در محدوده‌ای که قبلا برای بارداری طبیعی تلقی می‌شد، افزایش می‌یابد. برای اکثر عوارض آستانه مشخصی برای بروز خطر وجود نداشت. این نتایج ضرورت بازنگری و دقت بیشتر در معیارهای تشخیصی دیابت زمان بارداری را

¹ Impaired glucose tolerance

² Prediabetes

³ The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome study

ایجاب نمود. در سال ۲۰۰۹ میلادی گروه انجمن بین المللی مطالعه دیابت و حاملگی (IADPSG)^۱ که اعضاء آن از چند انجمن زنان و مامایی و دیابت از جمله انجمن دیابت آمریکا (ADA) بودند، معیارهای تشخیصی دیابت زمان بارداری را مورد تجدید نظر قرار دادند (۱۵). این گروه توصیه نمودند که تمام زنان بارداری که دیابت شناخته شده ندارند بین هفته ۲۴ تا ۲۸ بارداری، تحت تست تحمل گلوکز با ۷۵ گرم محلول خوراکی گلوکز قرار گیرند. غربالگری و معیارهای تشخیصی اخیر دیابت زمان بارداری بر اساس توصیه IADPSG در جدول ۵ آمده است.

جدول ۵ - غربالگری و تشخیص دیابت زمان بارداری

- تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) با اندازه گیری گلوکز پلاسما قبل، یک و دو ساعت پس از مصرف ۷۵ گرم محلول خوراکی گلوکز بین هفته ۲۴ تا ۲۸ بارداری برای تمام زنان باردار که دیابت شناخته شده ندارند انجام شود.
- تست تحمل گلوکز خوراکی در صبح و بعد از حد اقل ۸ ساعت ناشتای شبانه انجام می شود.
- تشخیص دیابت بارداری با وجود هر یک از معیارهای زیر مطرح می باشد:
 - گلوکز پلاسمای ناشتا مساوی یا بیشتر از ۹۲ میلی گرم در دسی لیتر
 - گلوکز یک ساعت بعد مساوی یا بیشتر از ۱۸۰ میلی گرم در دسی لیتر
 - گلوکز ۲ ساعت بعد مساوی یا بیشتر از ۱۵۳ میلی گرم در دسی لیتر

اپیدمیولوژی

بروز و شیوع دیابت به خصوص در کشورهای در حال توسعه، رو به افزایش است. به علت شیوع قابل توجه چاقی و به موازات آن شیوع دیابت قندی در اکثر کشورهای دنیا، چاقی و دیابت، اپیدمی دو قلوبی قرن ۲۱ نام گرفته‌اند. مطالعات متعدد در ارتباط با علل احتمالی و انتشار دیابت در جهان، موید افزایش شیوع و بار اجتماعی - اقتصادی دیابت در کشورهای با درآمد سرانه پائین یا متوسط است و این در حالی است که حدود ۸۰ درصد از مبتلایان به دیابت در این کشورها زندگی می‌کنند.

سبب‌شناسی (اتیولوژی)، همه‌گیری‌شناسی (اپیدمیولوژی)، و علایم بالینی دو نوع دیابت اختلاف‌های عمده‌ای دارند که در جدول ۶ بخشی از آنها آورده شده است. در این قسمت، ابتدا عوامل مؤثر در بررسی همه‌گیری‌شناسی هر یک از دو نوع و سپس آمارهای همه‌گیری‌شناسی دیگر کشورهای جهان مورد بحث قرار گرفته است. در انتها به پژوهش‌هایی که در ایران انجام شده است، اشاره می‌شود.

¹ International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

جدول ۶- مقایسه‌ی بیماری قند نوع ۱ و ۲

نوع ۲	نوع ۱	
نامشخص	کروموزوم ۶	لوکوس ژنتیکی
وجود ندارد	DR4, DR3	ارتباط با HLA
تدریجی	سریع و حاد	شروع بیماری
بیشتر از ۴۰	کمتر از ۴۰	سن بیماری
زیاد	طبیعی یا کم	وزن بدن
غیر معمول	شایع	کتواسیدوز
طبیعی یا بالا	کاهش شدید	انسولین پلاسما
بالا، مقاوم به سرکوب	بالا، قابل سرکوب	گلوکاگون پلاسما
وجود دارد	نادر	مقاومت به انسولین
وجود ندارد	شایع است	پادتن‌های ضد سلول‌های بتا
اغمای هیپراسمولار	کتواسیدوز	عوارض حاد
مقاوم	جواب می‌دهد	درمان با انسولین
جواب می‌دهد	جواب نمی‌دهد	درمان با سولفانیل اوره

دیابت نوع ۱ (وابسته به انسولین)

دیابت نوع ۱، خود به دو گونه‌ی A و B تقسیم می‌شود. نوع A دیابت، در نتیجه‌ی انهدام ایمونولوژی سلول‌های بتا ایجاد می‌شود که منجر به نارسایی انسولین می‌شود. افرادی که دچار نوع B دیابت هستند، شاخصه‌های ایمونولوژی را ندارند ولی به دلیل نامعلومی دچار نارسایی انسولین شده، مستعد ابتلا به کتواسیدوز دیابتی هستند. به نظر می‌رسد که در دیابت نوع ۱، ژنتیک، عامل مساعد کننده‌ای باشد که همراه با عوامل محیطی در ایجاد بیماری نقش دارد. ژن مساعد کننده در کروموزوم ۶ جای دارد. تیپ‌های HLA مشابه در دو قلوهای تک‌تخمکی^۱ سبب می‌شود که هر دو، به طور مساوی، برای ابتلا به دیابت مستعد باشند. در حالی که در دوقلوهای دوتخمکی^۲، به علت مشابه نبودن تیپ‌های HLA، هر کدام برای ابتلا به دیابت استعداد خاصی دارند که با دیگری فرق دارد. آل‌های عمده‌ای که وجود آنها سبب افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۱ می‌شوند عبارتند از HLAهای DR3, DR4, DW3, DW4, B8, و B15 (۱۶).

با توجه به این نکته که بیشتر موارد جدید ابتلا به دیابت نوع ۱، در بهار و پاییز دیده می‌شوند و نیز شیوع آن با تغییر مدرسه و روبرو شدن با ویروس‌های جدید بیشتر شده است و نیز با عنایت به این یافته که در بعضی

¹ Monozygot

² Hetrozygot

همه گیری های ویروسی موارد بیشتری دیابت جدید دیده شده است، در سبب شناسی به نقش ویروس ها و عوامل محیطی این نوع دیابت توجه ویژه ای معطوف شده است. افزایش شیوع دیابت نوع ۱ در همه گیری ویروس های کوکساکسی، اوربون، هپاتیت، سرخجه و منونوکلئوز عفونی گزارش شده است (۱۷). ویروس آنسفالوموکاردیت در برخی از موش ها، سبب بروز دیابت می شود. جدا کردن ویروس کوکساکسی B4 از پسری که در اثر کتواسیدوز دیابتی به سرعت فوت کرد و ایجاد دیابت تجربی با این ویروس در حیوان ها، فرضیه ای عامل ویروسی را تقویت کرد. بیشترین موارد از بروز دیابت نوع ۱ در هر دو جنس بین ۱۱ تا ۱۴ سالگی اتفاق افتاده که هم زمان با دوران بلوغ است. از اینرو نقش هورمون های جنسی نیز بعنوان یک عامل مساعد کننده در سبب شناسی دیابت نوع ۱ مطرح می باشند.

عامل مؤثر در بیماریزایی دیابت نوع ۱ را پادتن هایی از نوع ایمونوگلوبولین علیه جزایر لانگرهانس می دانند که در اوایل شروع بیماری در خون ۶۰ تا ۹۰ درصد بیماران وجود دارند (جدول ۷). یکی از این پادتن ها علیه ساختمان های سیتوپلاسمی و دیگری ضد غشای سلول های بتا است. عیار این پادتن ها پس از تشخیص بیماری به تدریج کاهش یافته، پس از ده سال فقط در ۱۰٪ از بیماران قابل اندازه گیری خواهد بود و در این گروه، HLA به طور معمول از نوع B8 و DW3،DR3 وجود دارد. اهمیت این مطلب در این است که این آله ها همراه با انواع دیگر بیماری های غدد دیده شده اند که خودایمنی در پاتوژنز آنها دخالت دارد. همچنین شیوع تیروئیدیت هاشیموتو و آنمی پرنیسوز^۱ با دیابت نوع ۱ افزایش نشان می دهد (۱۸).

با توجه به مطالب بالا، به نظر می رسد که در بیشتر بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین یک عامل ژنتیک وجود دارد که زمینه ای ابتلا سلول های بتا را به یک ویروس یا عوامل شیمیایی یا ایمنی شناختی، مساعد می کند. پس از آسیب سلول های بتا، پادگن ها به خون راه یافته، سبب ایجاد پادتن هایی می شوند که سلول ها را مورد تهاجم قرار می دهند و باعث تخریب بیشتر سلولی می شوند.

دیابت نوع ۲ (غیر وابسته به انسولین)

شایعترین نوع دیابت است که در سنین بالا و به صورت آهسته و تدریجی ایجاد می شود و به ایجاد کتواسیدوز تمایلی ندارد. در ایجاد این بیماری، عوامل ژنتیک و محیطی دخالت دارند. بیماری به طور معمول در فردی که دارای متابولیسم طبیعی کربوهیدرات است، شروع می شود و به سوی عدم تحمل گلوکز سیر می کند و در نهایت، دیابت بروز می نماید. ۱۰ تا ۲۰ سال قبل از تشخیص دیابت نوع ۲، کاهش تحمل گلوکز همراه با افزایش جبرانی انسولین وجود دارد. این یافته نشانگر این نکته است که اختلال عمده در دیابت نوع ۲ ممکن است در اثر کاهش فعالیت سلول های بتا نباشد، بلکه در این نوع دیابت، اختلال در پاسخ بافت های محیطی به انسولین از اهمیت خاصی برخوردار است (۱۹).

^۱ Pernicious anemia

جدول ۷- شیوع پادتن‌های ضد سیتوپلاسم سلول‌های جزیره‌ای لوزالمعده

درصد مثبت	جمعیت
۰/۵	طبیعی
۶۰ تا ۹۰	دیابت نوع ۱ در آغاز
۲۰	دیابت نوع ۲ در آغاز
۱۰	دیابت بارداری
۳	اقوام درجه‌ی یک بیماران دیابتی نوع ۱

عوامل مساعد کننده‌ی ژنتیکی در دیابت غیروابسته به انسولین از نوع وابسته به انسولین، قوی‌تر عمل می‌کند. اگر یکی از قل‌های دوقلوی تک‌تخمی مبتلا به دیابت نوع ۲ شود، احتمال ابتلای دیگری نزدیک به صد درصد است، بر خلاف نوع وابسته به انسولین که در آن، قل دیگری فقط در نیمی از موارد مبتلا می‌شود. با این حال ناهمگونی^۱ وجود دارد و سازوکار (مکانیسم) توارث مشخص نیست و برخلاف نوع ۱، در نوع ۲ نقش کروموزوم خاصی در توارث به اثبات نرسیده است. اخیراً در یک مطالعه چند ملیتی GWAS^۲، نقش هفت جایگاه ژنی^۳ از وارینت‌های شایع^۴ در استعداد ابتلا به دیابت نوع دو مشخص شده است که بر روی کروموزوم‌های ۱، ۳، ۴، ۵، ۶، ۶ و ۱۲ قرار داشته و شانس ابتلا به دیابت را ۵ تا ۱۵ درصد افزایش می‌دهند (۲۰). این در حالی است که مطالعات اخیر با انجام NGS^۵ در اروپا تا حد زیادی نتایج مطالعات GWAS قبلی را تایید نموده و نشان داد واریانت‌های ناشایع^۶ در افزایش شانس ابتلا به دیابت نوع دو اهمیتی ندارند (۲۱).

۳۸٪ برادران و خواهران و یک سوم فرزندان افرادی که دیابت نوع ۲ دارند، به دیابت مبتلا می‌باشند، یا در تحمل گلوکز اختلال‌هایی از خود بروز می‌دهند. به هر جهت در بررسی‌های درازمدت نشان داده شده است که حدود ۵۰٪ بستگان درجه‌ی یک بیماران دیابتی نوع ۲، تا ۸۰ سالگی به دیابت مبتلا می‌شوند. عامل مهم دیگر در بروز دیابت نوع ۲، افزایش وزن بدن و چاقی است. در یک جامعه بین میزان چاقی با شیوع بیماری دیابت ارتباط مشخصی وجود دارد. بروز دیابت نوع ۲ در افراد چاق بیشتر از افرادی است که وزن طبیعی دارند و در ابتدای شروع بیماری کاهش وزن سبب می‌شود که تحمل گلوکز، بهبود یابد (۲۲).

به‌نظر می‌رسد که فعالیت بدنی در کاهش بروز دیابت عامل مؤثری باشد. فعالیت بدنی عامل عمده یا یکی از عوامل مهم در شیوع کمتر بیماری بین افراد روستایی، در مقایسه با شهرنشین‌ها، است. شیوع دیابت نوع ۲ در افراد شهرنشینی که فعالیت بدنی بیشتری دارند، در مقایسه با افراد با فعالیت بدنی پایین، کمتر است (۱۷).

¹ Heterogeneity

² Genome-wide Association Studies

³ loci

⁴ common variants

⁵ Next-generation sequencing

⁶ lower-frequency variants

تصور می شود که بعضی از عوامل غذایی نیز در بروز دیابت مؤثر هستند، ولی بررسی ها نتوانسته اند نوع خاصی از غذاها را به تنهایی، در بیماریزایی دیابت دخیل بدانند، بلکه امکان دارد مجموعه ای از ترکیب های مختلف غذایی دارای اهمیت باشند (جدول ۸) (۱۸).

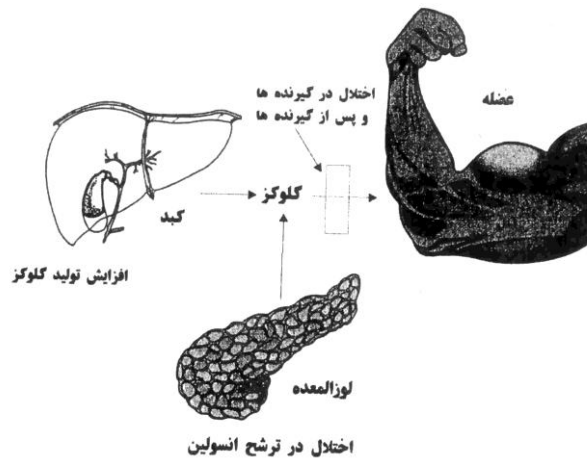
از دیدگاه پاتوژنز در دیابت نوع ۲ چندین اختلال متابولیک پدید می آید که شامل افزایش تولید گلوکز توسط کبد، اختلال در ترشح انسولین توسط لوزالمعده و وجود مقاومت به انسولین در بافت های هدف می باشد (شکل ۱). در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، غلظت انسولین سرم ممکن است طبیعی، پایین تر، یا بالاتر از حد طبیعی باشد و امکان دارد در چرخه ی ترشح بازال انسولین اختلال هایی موجود باشد. مطالعه هایی که جهت پیگیری انجام گردید، نشان داده اند که در کار سلول های بتا اختلال پیشرونده ای وجود دارد. همچنین هیپرگلیسمی می تواند موجب اختلال در عملکرد سلول های بتا و کاهش ترشح انسولین گردد. مقاومت انسولین گر چه به تنهایی نمی تواند سبب ایجاد دیابت شود، در بیشتر بیماران دیابتی نوع ۲ وجود دارد. علل مختلف مقاومت به انسولین در جدول ۸ آمده است، که از میان آنها اختلال در بافت های هدف شایع تر است.

جدول ۸- عوامل مؤثر در ابتلا به دیابت نوع ۲

۱- چاقی
۲- میزان بالای دریافت انرژی از مواد غذایی همراه با:
۱-۲- کاهش نسبت کربوهیدرات ها
۲-۲- کاهش نسبت کربوهیدرات های پیچیده
۳-۲- افزایش نسبت کربوهیدرات های ساده
۴-۲- افزایش نسبت چربی
۵-۲- کاهش میزان فیبرهای غذایی
۳- میزان فعالیت بدنی پایین
۴- عوامل مساعدکننده ی ژنتیکی

میزان های بروز و شیوع

شیوع دیابت قندی در دو دهه ی اخیر به طور قابل توجهی افزایش یافته است. اگر چه افزایش شیوع در هر دو نوع دیابت دیده می شود، افزایش شیوع دیابت نوع ۲ به مراتب بیشتر از دیابت نوع ۱ است. در قرن بیست و یکم رشد فزاینده ی شیوع دیابت نوع ۲ و IGT به علت کاهش فعالیت بدنی و افزایش اضافه وزن و چاقی به صورت اپیدمی در آمده است.



شکل ۱- اختلال‌های متابولیکی که منجر به افزایش قند خون در بیمار دیابتی نوع ۲ می‌شود

جدول ۹- علل مقاومت به انسولین

ترشح‌های غیرطبیعی سلول‌های بتا

- ملکول غیرطبیعی انسولین
- تبدیل ناکامل پروانسولین به انسولین

وجود آنتاگونیست‌های انسولین در خون

- افزایش غلظت هورمون‌هایی که اثر ضد انسولین دارند (هورمون رشد، کورتیزول، گلوکاگون، کاتکولامین‌ها)
- پادتن‌های ضد انسولین
- پادتن‌های ضد گیرنده‌های انسولین

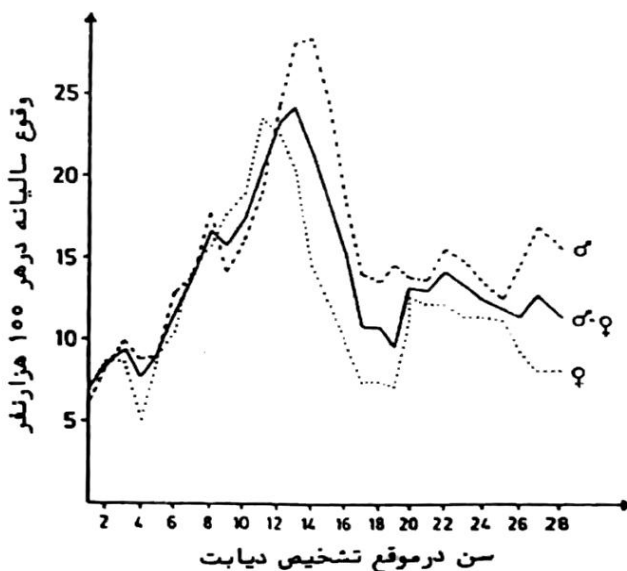
اختلال‌هایی در بافت‌های هدف

- اختلال گیرنده‌های انسولین
- اختلال‌های سلولی بعد از اتصال به گیرنده‌ها

دیابت نوع ۱

میزان بروز دیابت نوع ۱ از نوع ۲ به مراتب کمتر است و در بین افراد کمتر از ۳۰ سال، بین ۳ تا ۳۵ در هر صد هزار نفر در سال است (۱۶). پایه‌گذاری سیستم ثبت مبتنی بر جمعیت برای دیابت نوع یک در دنیا، ضروری بنظر می‌رسد زیرا تنها بدینوسیله می‌توان الگوی جهانی بیماری را مورد پایش قرار داده و مبنایی را برای مطالعات

استاندارد در ارتباط با عوامل خطر ساز مسئول ابتلا به این بیماری را فراهم نمود. اقدامات اولیه در ارتباط با ثبت موارد دیابت نوع ۱ توسط یک گروه بین المللی مسئول مطالعه اپیدمیولوژی دیابت^۱ انجام شده است (۱۹). این گروه تفاوت های وسیعی را در میزان بروز دیابت نوع یک در بین ملل مختلف پیدا نمودند. در اوایل دهه ۱۹۹۰ میلادی سازمان بهداشت جهانی، مطالعه چند ملیتی خود تحت عنوان ^۲DiaMond را در ارتباط با دیابت کودکان آغاز نمود. در این مطالعه ۱۵۰ مرکز ثبت از ۷۰ کشور دنیا شرکت داشتند (۱۶، ۲۲). این مطالعه اختلافی معادل ۳۵۰ برابر در میزان بروز دیابت نوع یک را در کودکان جهان گزارش نموده است (۱۷). اروپا بیشترین تعداد بیماران دیابتی نوع یک را دارا بوده و بلافاصله بعد از آن جنوبی ترین منطقه آسیا از جمله هندوستان قرار می گیرد. منطقه پاسیفیک غربی شامل کشور چین کمترین تعداد بیماران دیابتی نوع یک را دارند (۲۳). این میزان ۰/۱ در صدهزار در چین و ۴۱ در صدهزار در فنلاند گزارش شده است (۱۶). تفاوت های جغرافیایی در میزان بروز و شیوع دیابت نوع یک ناشی از عوامل مختلف دخیل در بیماریزایی آن از جمله عوامل ژنتیکی وابسته به HLA-DR در کروموزوم ۶ و نیز عوامل محیطی است. مشکلات موجود در تشخیص و گزارش دهی این بیماری در مناطق و کشورهای مختلف دنیا نیز می توانند در این تفاوت نقش داشته باشند. مطالعات EURODIAB study در اروپا و SEARCH for Diabetes in Youth در آمریکا از جمله مطالعات بزرگ برای بررسی شیوع و بروز دیابت نوع یک در کودکان و نوجوانان هستند (۲۴، ۲۵).



نمودار ۱- سن بروز دیابت نوع ۱ (وابسته به انسولین) هنگام شروع علائم، در دو جنس

^۱ Diabetes Epidemiology Research International Group

^۲ Diabetes Mondiale

سال‌ها تصور می‌شد که دیابت نوع ۱ منحصر به کودکان و جوانان است، ولی بررسی‌های اپیدمیولوژی نشان داد که بیماری ممکن است در هر سنی شروع شود و برحسب جنس و سن متغیر است (نمودار ۱). بیشترین بروز بیماری در هر دو جنس بین ۱۱ تا ۱۴ سالگی است که با حد بالای رشد در دوران بلوغ هم‌زمان است (۲۴)، ولی افزایش بروز در انگلستان بین سنین ۴ تا ۶ و در دانمارک و سوئد ۷ تا ۸ سالگی گزارش شده است که با ورود کودکان به دوره‌های آمادگی و مدارس ابتدایی مقارن است. در سنین ۵۵ تا ۶۵ سالگی نیز افزایش مختصری دیده شده است. دیابت نوع ۲ به میزان ۱ تا ۲ درصد در سال، وابسته به انسولین می‌شود.

دیابت نوع ۲

میزان شیوع این نوع دیابت در کل جمعیت، ۱ تا ۴ درصد و در افرادی که بالای ۴۰ سال هستند، بین ۵ تا ۱۰ درصد گزارش شده است. شیوع بیماری در افراد کمتر از ۴۵ سال، ۰/۶٪ و در افرادی که بیش از ۶۰ سال دارند، ۸/۳٪ است (۱۹). شیوع بیماری در کشورهای آسیایی، اسکیموها و سرخپوستان آلاسکا کمتر است. افزایش چشمگیر شیوع بیماری در بعضی قبایل و جمعیت‌ها، مانند سرخپوستان پیمان^۱ و سایر سرخپوستان آمریکایی (۲۵)، ساکنان بعضی جزایر اقیانوس آرام و بومی‌های استرالیایی را مربوط به پدیده‌ی شهرنشینی^۲ می‌دانند و بر این باورند که در این افراد در نحوه‌ی زندگی کردنشان، در تمام ابعاد تغییر عمده‌ای رخ داده است. به عبارت دیگر، نوع تغذیه‌ی آنان که قرن‌ها به طور مزمّن با کمبود شدید کالری همراه بود، به‌ندرت منجر به چاقی و دیابت می‌شد، ولی اینک با تغییر برنامه‌ی غذایی و دریافت کالری به مقدار بسیار زیاد، چاقی در آنان به وفور دیده می‌شود و بروز دیابت در بعضی قبایل، مانند سرخپوستان پیمان از ۴۰٪ نیز بیشتر است. به هر حال شیوع بیماری در مناطق روستایی کمتر از مناطق شهری است. پژوهش‌های قابل اطمینان در مورد میزان بروز دیابت غیروابسته به انسولین اندک است. در هر صد هزار نفر از سرخپوستان پیمان میزان بروز بیماری در سال، ۲/۶۵۰ نفر است که در دنیا بالاترین رقم می‌باشد و به تقریب ۱۹ برابر بیماری در سفیدپوستان آمریکایی است (۱۳۴) نفر در هر صد هزار نفر در سال).

سازمان جهانی بهداشت با توجه به آمار و روند رو به تزاید در سراسر جهان، دیابت را به عنوان یک اپیدمی نهفته اعلام کرد و از سال ۱۹۹۳ تمام کشورهای جهان را به مقابله با این اپیدمی فراخواند. پس از بالاترین سطح نشست سازمان ملل متحد در سال ۲۰۱۱ که برای کنترل بیماری‌های غیرواگیر برگزار شد، سازمان بهداشت جهانی ماموریت یافت تا روند فزاینده شیوع دیابت را کنترل نموده و تا سال ۲۰۲۵ میزان شیوع دیابت را در سطح میزان سال ۲۰۱۰ ثابت نگاه دارد. این درحالی است که طبق برآوردهای انجام شده بر اساس روند موجود، این امر تنها در ۹ کشور از ۲۰۰ کشور دنیا برای مردان و در ۲۹ کشور برای زنان با احتمال ۵۰ درصد یا بیشتر اتفاق خواهد افتاد که عمدتاً مربوط به کشورهای غربی خواهد بود و احتمال وقوع این هدف در کل کشورها، حدود تنها یک درصد است (۲۷). شیوع استاندارد شده سنی دیابت در سال ۱۹۸۰ برابر ۴/۳ در مردان و ۵ درصد در زنان بوده است که این میزان‌ها در سال ۲۰۱۴ به ترتیب به ۹ درصد و ۷/۹ درصد افزایش یافته است (نمای ۳-۵ و ۴-۵) که حدود ۳۰٪ از

¹ Pima

² Urbanization

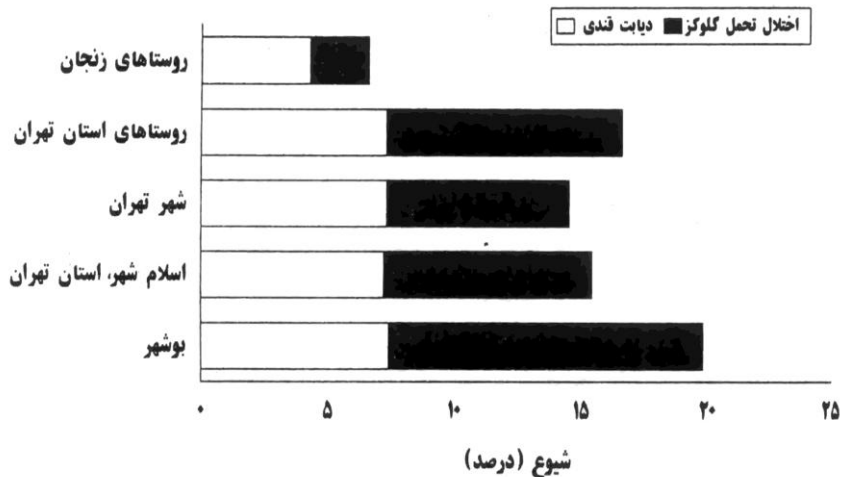
این افزایش به دلیل افزایش میزان بیماری و ۴۰٪ آن به دلیل رشد جمعیت و افزایش سنی آن می باشد و ۳۰٪ باقی مانده هم مربوط به برهمکنش این دو عامل است. باید توجه داشت که درصد شیوع اختلال تحمل گلوکز نیز بتقریب شبیه دیابت نوع ۲ است. در جوامعی که روش های زندگی سنتی و قدیمی همراه با فعالیت زیاد و مصرف غذاهای کم انرژی متداول است، شیوع اختلال تحمل گلوکز کمتر می باشد، ولی در جوامعی که سرعت به طرف نوع زندگی غربی با کاهش فعالیت بدنی و افزایش مصرف غذاهای چرب و پرانرژی پیش می روند، درصد اختلال تحمل گلوکز افزایش قابل توجهی را نشان خواهد داد و شیوع آن بیشتر از شیوع دیابت خواهد شد.

بررسی های انجام شده در ایران

تاقبل از دهه ۷۰ شمسی، پژوهش ها در مورد شیوع دیابت در ایران بسیار محدود بود و به جز یکی، بقیه منتشر نشده بودند. بررسی های مقدماتی همه گیری شناسی دیابت در ایران در سال های ۱۳۵۵ و ۱۳۵۶ توسط انستیتو علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران انجام شد (۲۸، ۲۹) و در سال ۱۳۵۸ دکتر اسماعیل بیگی نتایج بررسی در ۶۳۰۰۰ نفر را منتشر نمود (۳۰). جزئیات این مطالعه ها در دسترس نیست و در برخی موارد با روش شناسی (متدولوژی) متداول غربالگری کنونی همخوانی ندارد. به هر حال، این پژوهش افزایش دیابت در کارمندان در مقایسه با کارگران و نیز شیوع بالای دیابت در مناطق حاشیه ی کویر را نشان می دهد. شیوع دیابت در کودکان از ۰/۶ تا ۵ در هزار و شیوع دیابت در بزرگسالان از ۲ تا ۱۰ درصد گزارش شده بود. در سال ۱۳۶۹، در طرح سلامت معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی نیز شیوع دیابت از طریق پرسش در مورد تاریخچه ی بیماری در بیشتر استان های کشور انجام شد. در این بررسی شیوع دیابت در تهران بیشترین، در کرمانشاه کمترین و در شهرها بیشتر از روستاها بود و در بیشتر استان ها ابتلای زنان بیشتر از مردان بود. با توجه به روش بررسی و نحوه ی اجرای طرح سلامت و نیز اخذ اطلاعات توسط پرسشنامه و نبود شاخص اندازه گیری قند خون، میزان های شیوع به دست آمده از این بررسی قابل اعتماد نیست.

مطالعه های اپیدمیولوژی اصولی از سال ۱۳۷۲ توسط مرکز تحقیقات غدد درون ریز و انستیتو تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، در اسلامشهر روی افراد بیشتر از ۳۰ سال آغاز شد که نمایانگر شیوع دیابت حدود ۷/۶٪ در زنان و ۷/۱٪ در مردان و IGT ۱۴/۶٪ در زنان و ۸/۹٪ در مردان بود (۳۱). نیمی از بیماران دیابتی از بیماری خود بی اطلاع بودند. همین پژوهشگران شیوع ۷/۳٪ دیابت و ۷/۲٪ اختلال تحمل گلوکز را در افراد بیشتر از ۳۰ سال روستاهای استان تهران گزارش نموده اند (۲۶). مرکز تحقیقات غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی تهران نیز در ساکنان ۳۰ سال به بالای شهر تهران، ۷/۲٪ دیابت و ۸/۲٪ اختلال تحمل گلوکز را گزارش نمود (۳۲). در شهر اصفهان، شیوع دیابت در افراد بیشتر از ۱۰ سال ۱/۴٪ گزارش شده است (۳۳). از مجموع بررسی های اپیدمیولوژی در تهران، استان تهران و اصفهان ۱۴/۵ تا ۲۲/۵ درصد از افراد بالاتر از ۳۰ ساله مبتلا به دیابت و عدم تحمل گلوکز داشته اند (نمودار ۲). در بررسی دیگری که در روستاهای استان زنجان انجام شد، شیوع دیابت ۴/۳٪ و اختلال تحمل گلوکز ۲/۳٪ بود (۳۴). شیوع دیابت بارداری در مطالعه ای در شهر تهران، ۴/۷٪

گزارش شده است (۳۵) و در مطالعه‌ای در روستاهای اطراف تهران، ۱۲/۷٪ زنان باردار، آزمون تحمل یک ساعته پس از مصرف ۵۰ گرم گلوکز خوراکی غیرطبیعی و قند سرم بالای 140 mg/dL را نشان دادند (۳۶). مطالعه‌ی آینده‌نگر قند و لیپید تهران^۱، که از سال ۱۳۷۸ به بررسی روند تغییرات عوامل خطر بیماری‌های غیرواگیر در یک جمعیت تهرانی پرداخته است (۳۷)، نشان می‌دهد که طی کمتر از سه سال شیوع اختلالات متابولیسم گلوکز در این جمعیت افزایش قابل توجهی داشته است (جدول ۱۰) به طوری که شیوع کلی دیابت از ۱۱/۳ به ۱۳/۶ درصد در مردان و از ۱۲/۵ به ۱۷/۵ درصد در زنان افزایش یافته است (رشد تقریبی یک درصد در سال).



نمودار ۲- شیوع دیابت و اختلال تحمل گلوکز در بررسی‌های اپیدمیولوژی ایران (افراد ۳۰ سال به بالا)

افزایش وزن و چاقی و همراهی آن با افزایش شیوع دیابت نوع ۲ در دهه‌های گذشته و روند رو به رشد آن در آینده در سطح دنیا (۲۵) و نیز در کشور ما به کرات گزارش شده است (۳۹،۳۸). سومین بررسی ملی عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیر در ایران در سال ۱۳۸۵ شیوع دیابت در جمعیت ۲۵ تا ۶۴ ساله ایران را ۸/۷ درصد (۹/۲ درصد در زنان و ۷/۵ درصد در مردان) گزارش نمود. شیوع دیابت در گروه‌های سنی بالاتر، در زنان و در جمعیت شهری بیشتر بود. شیوع IFG نیز در بین جمعیت غیر دیابتی ۹/۲ درصد بود. با تعمیم این نتایج به کل جمعیت ایران تعداد ۲/۷ میلیون نفر از جمعیت بالغ کشور در سال ۱۳۸۵ مبتلا به دیابت بوده که نیمی از بیماران از وجود دیابت خود بی اطلاع بودند. تعداد افراد مبتلا به IFG نیز در این مطالعه ۲/۹ میلیون نفر بر آورد شد (۴۰).

¹ Tehran Lipid and Glucose Study

جدول ۱۰- رشد فزاینده شیوع اختلالات متابولیسم گلوکز در ۸۴۶ مرد و ۱۲۸۷ زن بالاتر از ۱۹ سال در تهران،

مطالعه قند و لیپید تهران

نوع عارضه	مرد		زن	
	ابتدا	پس از سه سال	ابتدا	پس از سه سال
اختلال تحمل گلوکز (IGT)	۱۰/۳*	۱۳/۰	۱۳/۶	۱۵/۷
اختلال گلوکز ناشتا (IFG)	۱/۳	۳/۵	۱/۶	۳/۱
دیابتی تازه تشخیص داده شده	۸/۸	۹/۱	۸/۲	۸/۸
دیابتی قدیمی	۲/۵	۴/۵	۴/۳	۶/۹
کل دیابتی ها	۱۱/۳	۱۳/۶	۱۲/۵	۱۵/۷

* اعداد درصد را نشان می دهند.

در مطالعه‌ی افراد بالای ۲۰ سال مطالعه قند و لیپید تهران که هر سه سال تحت آزمون تحمل گلوکز خوراکی قرار گرفته‌اند، میزان بروز دیابت ۱۰/۶ در ۱۰۰۰ شخص-سال برآورد گردیده است. با تعمیم نتایج این تحلیل به جامعه ایرانی می‌توان نتیجه گرفت که بیش از یک درصد در سال از جمعیت شهری بیشتر از ۲۰ سال ایران، مبتلا به دیابت نوع دو می‌شوند (۴۱). همچنین در این پیگیری مشخص گردید که مهم‌ترین عوامل پیش‌بینی‌کننده ابتلا به دیابت شامل فشار خون سیستولیک، سابقه خانوادگی دیابت، نسبت دور کمر به قد، نسبت تری‌گلیسرید به HDL کلسترول و قند خون ناشتا می‌باشد (۴۲). این در حالی است که در این مطالعه میزان بروز پره دیابت، به مراتب بیشتر و برابر ۴۶/۱ در ۱۰۰۰ شخص-سال در مردان و ۳۶/۸ در ۱۰۰۰ شخص سال در زنان بوده است که می‌تواند حاکی از یک سونامی بروز دیابت در آینده نزدیک باشد (۴۳).

مشکل اصلی در ابتلا به دیابت و اختلال تحمل گلوکز، عوارض متعدد، جدی و ناتوان‌کننده و هزینه‌ی حاصل از این بیماری‌های مزمن است. اختلال‌های بینایی، کلیوی، عروقی و عصبی منجر به نابینایی، نارسایی شدید کلیوی و نیازمند دیالیز، سکته‌ی قلبی و مغزی، قطع عضو و ... می‌شوند. در مطالعه قند و لیپید تهران خطر اختلال متابولیسم گلوکز در بروز بیماری‌های قلبی و عروقی مطالعه شده است. بر اساس نتایج این مطالعه دیابت خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را ۱/۵ تا دو برابر در مردان و ۲ تا ۳ برابر در زنان افزایش می‌دهد (۴۴). در این مطالعه مشخص گردید که خطر یک فرد دیابتی برای ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب برابر با خطر فردی است که یک بار به بیماری ایسکمی قلبی مبتلا شده است (۴۵). مطالعه‌ای در مرکز تحقیقات دیابت اصفهان روی ۴،۰۰۰ بیمار دیابتی نوع ۲، شیوع عوارض دیابت را به صورت ذیل نشان داد: بیماری ایسکمیک قلبی ۳۴٪، پرفشاری خون ۵۰٪، نارسایی کلیوی ۱۲٪، رتینوپاتی ۴۴٪، کاتاراکت ۵٪، کلسترول بالای خون ۳۷٪، تری‌گلیسرید بالای خون ۳۷٪ (۴۶). ۳۸٪ عامل قطع پای غیرتروماتیک، دیابت بوده و ۲۷٪ افراد مبتلا به سکته‌ی مغزی و ۱۵٪ افراد دچار سکته‌ی قلبی و ۱۵٪ افراد دیالیزی، دیابتی بوده‌اند. متوسط سن دیابتی‌ها در هنگام مرگ در دیابت نوع ۱، ۳۶ سال

و در دیابت نوع ۲، ۶۰ سال بوده است.

هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم دیابت در مقایسه با سایر بیماری‌ها بسیار زیاد است. در ایران بررسی مدونی در ارزیابی هزینه‌های مرتبط با بیماری دیابت در زمینه‌های مختلف صورت نگرفته است، ولی در مطالعه‌ای که توسط انجمن دیابت آمریکا انجام شده است، با افزایش کمی در تعداد بیماران دیابتی در آمریکا بین سال‌های ۱۹۸۷ تا ۱۹۹۲ (۶/۸ میلیون به ۷/۲ میلیون نفر)، هزینه‌های کلی دیابت (مستقیم و غیرمستقیم) از ۲۱ میلیارد به ۹۲ میلیارد دلار در سال رسیده است (۴۷). یکی از عوامل اصلی هزینه‌های مستقیم (بیش از ۸۰٪)، هزینه‌ی بستری شدن در بیمارستان در اثر شرایط وابسته به درمان عوارض مزمن بوده است.

اجرای اقدام‌های پیشگیری از بروز دیابت و عوارض آن، می‌تواند در کاهش بار هزینه‌ها بسیار کمک‌کننده باشد. به طوری که در بررسی‌های انجام شده در آمریکا توانسته‌اند در زمینه‌ی کنترل رتینوپاتی دیابتی که علت اصلی کوری در آن کشور است، از طریق جلوگیری یا به تعویق انداختن بروز کوری، به ازای هر بیمار حدود ۱۰ دلار و سالانه ۶۰ میلیون تا ۱۰۰ میلیون (یک میلیارد) دلار صرفه‌جویی کنند.

پیشگیری

پیشگیری سطح اول

از آنجا که علت یا عللی ایجاد دیابت به‌روشنی شناخته نشده‌اند، روش پیشگیری خاصی مانند واکسیناسیون در مورد این بیماری ابداع نشده است. در دیابت نوع ۱ برای کسانی که از نظر ژنتیکی (HLA) جهت ابتلا به بیماری قند مستعد هستند، به منظور پیشگیری از ابتلا به عامل ویروسی یا عوامل محیطی دیگر راهبرد خاصی ارایه نشده یا اگر پیشنهادهایی شده است، در حال حاضر قابل اجرا نیست. همچنین روش‌هایی که برای تغییر در سیستم ایمنی بدن پیشنهاد شده (مانند تزریق BCG) و در شروع بیماری به مرحله‌ی اجرا گذاشته شده‌اند، موفقیت یکسان و امیدوار کننده‌ای را گزارش ننموده‌اند. اگر چه در حیوانات آزمایشگاهی روش‌های مداخله‌ای مانند توقف سیستم ایمنی، ایجاد تحمل ایمونولوژی در پروتئین‌های جزایر لانگرهانس، جلوگیری از مرگ سلول‌های جزایر با مهار کننده‌های سیتوتوکسیک یا سیتوکین‌ها، و افزایش مقاومت سلول‌های جزایر به روندهای انهدامی، موثر بوده است، این روش‌ها در انسان موثر واقع نشده‌اند. همچنین تجویز انسولین زودرس به افرادی که بسیار مستعد برای ابتلا به دیابت نوع ۱A هستند، از بروز دیابت پیشگیری نکرده است (۴۸).

پیشگیری از بروز بیماری دیابت نوع ۲ اگر چه به‌طور کامل، امکان‌پذیر نیست، ولی توصیه‌هایی که در این زمینه شده است تا حدودی راهگشا است. برای پیشگیری در زمینه‌ی ژنتیک بیماری، از نظر علمی هنوز پیشرفت‌هایی حاصل نشده است و بنابراین پیشگیری از بروز و شدت بیماری، به دو عامل عمده‌ی تشدید کننده‌ی بیماری (چاقی و کاهش فعالیت بدنی) منحصر می‌شود. با پیشگیری از چاقی، افزایش فعالیت بدنی و اصلاح رژیم غذایی می‌توان از بروز دیابت به‌خصوص در جوامعی که کالری زیادی از رژیم غذایی دریافت می‌کنند، افراد شهرنشین و نیز افرادی که فعالیت بدنی کمی دارند، کاست (۴۹). از آنجا که دیابت نوع ۲ ممکن است ابتدا به صورت IGT تظاهر نماید،

مداخله در این مرحله ممکن است برای پیشگیری موثر باشد. «برنامه‌ی پیشگیری از دیابت»^۱ نشان داد که اصلاح شیوه‌ی زندگی (رژیم غذایی مناسب و فعالیت بدنی ۳۰ دقیقه در روز برای ۵ روز در هفته) در افراد مبتلا به IGT از بروز دیابت در ۵۸ درصد موارد جلوگیری کرده، یا آن را به تعویق می‌اندازد. تجویز متفورمین به این افراد در ۳۱٪ موارد موثر بود (۵۰). به افرادی که دارای سابقه فامیلی دیابت هستند، آنها که عوامل خطر ابتلا به دیابت را دارند، و مبتلایان به IGT و IFG قویاً توصیه می‌شود که نمایه‌ی توده‌ی بدنی خود را در حد طبیعی نگه دارند و فعالیت بدنی منظم و مستمر داشته باشند.

غربالگری

غربالگری تمامی افراد بالای ۴۵ سال، هر سه سال یک بار و نیز افراد دارای علائم خطر (جدول ۱۱) در اسرع وقت، توصیه می‌شود. غربالگری از این نظر توصیه شده است که اولاً نیمی از افرادی که دیابت نوع ۲ دارند بدون علامت و از بیماری خود بی اطلاع هستند، ثانیاً بیماری دیابت ممکن است حتی ۱۰ سال قبل از تشخیص موجود باشد، ثالثاً ۵۰ درصد مبتلایان به دیابت نوع ۲ هنگام تشخیص دارای حداقل یک عارضه دیابتی هستند و رابعاً درمان درست دیابت می‌تواند سیر طبیعی آن را تغییر دهد (۵۱).

جدول ۱۱- علائم خطر دیابت نوع ۲*

- ۱- سابقه‌ی خانوادگی دیابت در والدین، خواهر، یا برادر
- ۲- اضافه وزن و چاقی: نمایه توده بدنی مساوی یا بیشتر از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع
- ۳- عدم فعالیت بدنی مستمر
- ۴- ابتلا به IFG یا IGT
- ۵- سابقه‌ی دیابت بارداری یا زایمان نوزاد بیشتر از ۴ کیلوگرم
- ۶- فشارخون مساوی یا بالاتر از ۱۴۰/۹۰ میلیمترجیوه
- ۷- HDL کلسترول مساوی یا کمتر از ۳۵ و/یا تری‌گلیسرید مساوی یا بالاتر از ۲۵۰ میلیگرم بر دسی‌لیتر
- ۸- سندرم تخمدان پلی کیستیک یا آکانتوزیس نیگریکانس
- ۹- سابقه‌ی بیماری عروقی

* انجمن دیابت آمریکا علاوه بر ۹ مورد فوق، تعلق به نژادهای خاص را هم آورده که در کشور ما موضوعیتی ندارد.

پیشگیری سطح دوم

سال‌های متمادی عقیده‌ی بیشتر دانشمندان بر آن بود که کنترل قند سبب کاهش بروز عوارض مزمن بیماری

^۱ Diabetes Prevention Program (DPP)

دیابت نمی‌شود، زیرا بسیاری از بیماران دیابتی که برای سال‌ها قند طبیعی ندارند به هیچ یک از عوارض دچار نمی‌شوند و نیز عوارض دیابت ممکن است در فردی که دیابت او به تازگی تشخیص داده شده، یا در کل دچار هیپرگلیسمی نیست، به‌ندرت بروز کند. ولی در سال‌های اخیر شواهدی قوی ارائه شده است حاکی از آنکه تغییرهای متابولیک ممکن است سبب بروز عوارض دیابت شوند. ضایعه‌های کلیوی خاص دیابت در افراد مبتلا به دیابتی که پیوند کلیه شده‌اند، سه تا پنج سال پس از پیوند می‌تواند بروز نماید. حال آنکه این ضایعه‌ها، در کلیه‌ی بیمار دیابتی‌ای که بیماری او با پیوند لوزالمعده، قبل از پیوند کلیه، کنترل شده باشد، بروز نمی‌کند. همچنین گزارش شده است که چنانچه کلیه‌هایی که ضایعه‌های دیابتی دارند، به افراد سالم پیوند شوند، برخی از ضایعه‌ها بهبود می‌یابند. کنترل دقیق با پمپ‌های انسولین نیز سبب کاهش میکروآلبومینوری، بهبود هدایت عصبی - حرکتی، کاهش لیپوپروتئین‌های سرم و کاهش نشت مویرگی ماده‌ی فلئوئورسان در رتین و نیز کم شدن ضخامت غشای پایه در ماهیچه‌ها شده است، ولی این تغییرها اندک بوده و اهمیت زیست‌شناختی آنها زیر سؤال است. به هر حال، با اطمینان نمی‌توان اظهار نمود که کنترل دقیق قند خون مانع از بروز عوارض مزمن می‌شود یا عوارض موجود را ترمیم می‌کند (۵۲). به ویژه که پیشرفت رتینوپاتی در بیماران دیابتی، حتی پس از پیوند موفقیت‌آمیز لوزالمعده، دیده می‌شود.

از مهمترین مطالعه‌ها در این زمینه می‌توان به مطالعه‌های DCCT^۱ و SDIS^۲ اشاره کرد (۵۳، ۵۴). این دو بررسی روی دیابت نوع ۱ انجام گرفت و نشان داد با کاهش و کنترل قند خون، بروز عوارض میکروواسکولار کاهش می‌یابد یا به تأخیر می‌افتد (۳۵ تا ۷۵ درصد). در ضمن ارتباط قوی بین خطر پیشرفت عوارض و قند خون در طی زمان، مشهود بود. از میان مطالعه‌های آینده‌نگر که شامل بیماران دیابت نوع ۲ می‌شود، یکی بررسی WESDR^۳ است که به روشنی نشان می‌دهد، در هر دو نوع دیابت ۱ و ۲ کنترل قند خون سبب بروز کمتر عوارض چشمی می‌گردد و در آنها که عوارض دارند، سبب آهسته شدن پیشرفت آن می‌شود (۵۴). در واقع سطح هیپرگلیسمی به عنوان عامل مشخص‌کننده‌ی پیشرفت رتینوپاتی دیابتی مهمتر از نوع دیابت بوده است. بزرگترین مطالعه‌ی آینده‌نگر روی دیابت نوع ۲، UKPDS^۴ است که در ۲۳ مرکز در انگلستان انجام شده است (۵۵-۵۹) و ۴۲۹۰ بیمار دیابتی نوع ۲ برای مدت بیش از ۱۱ سال تحت نظر قرار گرفته‌اند. به طور خلاصه تا کنون نتایج حاصل از مطالعه UKPDS به صورت زیر است:

۱- کاهش قند خون با درمان شدید^۵ و دستیابی به سطح HbA_{1c} ۷٪ در مقایسه با درمان رسمی^۶ و رسیدن به سطح HbA_{1c} ۷/۹٪ در بیماران دیابتی نوع ۲، باعث کاهش خطر رتینوپاتی، نفروپاتی، و به احتمالی نروپاتی می‌گردد. در مجموع در این مطالعه عوارض میکروواسکولر دیابت تا ۲۵٪ کاهش نشان می‌دهد.

¹ Diabetes Control and Complications Trials

² Stockholm Diabetes Intervention Study

³ Wisconsin Epidemiology Study of Diabetes Retinopathy

⁴ United Kingdom Prospective Diabetes Study

⁵ Intensive

⁶ Conventional

- ۲- ارتباط پیوسته‌ای بین خطر بروز عوارض میکروواسکولر و شدت هیپرگلیسمی وجود دارد، به طوری که ۱٪ کاهش در HbA_{1c} برای مثال از ۹٪ به ۸٪ با ۲۵٪ کاهش در خطر این عوارض همراه است.
- ۳- خطر عوارض را می‌توان حتی در محدوده‌ی هیپرگلیسمی با حفظ HbA_{1c} کمتر از ۸٪ به طور قابل توجهی کاهش داد. آستانه‌ای از گلیسمی بالاتر از غلظت‌های طبیعی (HbA_{1c} کمتر از ۶/۲٪)، برای هیچ یک از عوارض میکروواسکولر مشخص نشده است.
- ۴- کاهش قند خون اثر قابل توجهی در عوارض قلبی - عروقی نداشت. ۱۶٪ کاهش در خطر انفارکتوس میوکارد کشنده و غیرکشنده و مرگ ناگهانی مشاهده گردید، ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود.
- ۵- ارتباط پیوسته‌ای بین خطر بروز عوارض قلبی - عروقی و شدت هیپرگلیسمی وجود داشته است، به طوری که برای ۱٪ کاهش در HbA_{1c} از (۹ به ۸ درصد)، ۲۵٪ کاهش در مرگ ناشی از دیابت، ۷٪ کاهش در مرگ از همه‌ی علت‌ها، و ۱۰٪ کاهش در مجموع سکته‌های قلبی منجر به مرگ و بدون مرگ مشاهده شده است. در اینجا نیز هیچ گونه آستانه‌ی گلیسمی بالاتر از طبیعی برای بروز این عوارض وجود نداشت.
- ۶- عوارض هیپوگلیسمی عمده، به بیشترین میزان (۲/۳٪ در سال) در بیماران تحت درمان با انسولین دیده شد.
- ۷- کاهش فشارخون شریانی (متوسط ۱۴۴/۸۲ میلی‌متر جیوه) به طور قابل توجهی از بروز سکته‌ی مغزی، مرگ ناشی از دیابت، نارسایی قلبی، عوارض میکروواسکولر و کاهش بینایی می‌کاهد.
- ۸- ارتباط پیوسته‌ای بین خطر تمام پیامدهای فوق و فشار خون سیستولی وجود دارد. شواهدی مبنی بر وجود آستانه‌ی فشار خون سیستولی بالاتر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه بر بروز این عوارض وجود ندارد. نتایج بررسی UKPDS و برخی از بررسی‌های عمده‌ای که هم اکنون در جریان هستند، می‌تواند راهنمایی‌های ارزنده‌ای را در مراقبت از بیماران دیابت نوع ۲ در سال‌های آینده نشان دهد (۶۰، ۶۱).

طرح کشوری پیشگیری و کنترل بیماری دیابت

اقدام‌هایی که تا کنون برای کنترل بیماری قند در کشور ما انجام شده است، محدود، نارسا و بیشتر به درمانگاه‌های تشخیصی، درمانی - آموزشی و آن هم در سطح محدود، منحصر بوده است. در سال ۱۳۷۵ پس از یک بررسی جامع، «طرح کشوری پیشگیری و کنترل بیماری دیابت» جهت ادغام در نظام شبکه‌های بهداشتی - درمانی طراحی شد (۴۶). هدف از اجرای طرح کشوری پیشگیری و کنترل بیماری دیابت، مبارزه با این معضل جهانی در قالب اقدام‌های پیشگیری اولیه، ثانویه، و ثالثیه است که به صورت غربالگری افراد در معرض خطر برای ابتلا به دیابت نوع ۲ و شناسایی بیماران انجام می‌گیرد. اساس این مبارزه بر پایه‌ی آموزش است. آموزش تمام جامعه، بیماران، و خانواده‌ی آنها و کارکنان نظام بهداشتی - درمانی.

لزوم غربالگری افراد در معرض خطر برای ابتلا به دیابت نوع ۲ به این سبب است که این نوع دیابت، شیوع بیشتری دارد (۹۰ تا ۹۵ درصد موارد دیابت)، به تدریج پیشرفت می‌کند و این بیماران در عین وجود بیماری، بی‌علامت یا فاقد علائم شدیدی هستند که موجب مراجعه آن‌ها به مرکز درمانی شود. در نتیجه در بسیاری از موارد، بیماری

تشخیص داده نمی‌شود. طبق مطالعه‌های علمی، حتی در کشورهای دارای نظام پیشرفته‌ی مراقبت‌های بهداشتی، ۵۰٪ افراد مبتلا به دیابت از بیماری خود اطلاع ندارند، یعنی، در مقابل هر فرد دیابتی که از بیماری خود آگاه است، فرد دیابتی دیگری وجود دارد که بیماریش تشخیص داده نشده است. در حالی که در دوران بی‌علامتی، اختلال متابولیک ناشی از بالا بودن گلوکز پلاسما وجود دارد و این افراد همچنان در معرض خطر عوارض ماکرو و میکروواسکولار دیابت قرار دارند و به طور معمول زمانی متوجه وجود بیماری می‌شوند که دچار عوارض ناتوان کننده‌ی مزمن دیابت نظیر پای دیابتی، گانگرن پا، سکته‌ی مغزی یا قلبی، نارسایی کلیه، یا کوری شده‌اند، در صورتی که با شناسایی به موقع این بیماران از طریق غربالگری افراد در معرض خطر و درمان به موقع و صحیح می‌توان از بروز این عوارض جلوگیری کرد یا آنها را به تعویق انداخت.

اهداف طرح کشوری پیشگیری و کنترل بیماری دیابت

هدف اصلی: پیشگیری و کنترل بیماری دیابت و عوارض ناشی از آن است.

اهداف اختصاصی:

۱- پیشگیری سطح اول

۱-۱- کاهش بروز و شیوع دیابت نوع ۲

۱-۲- کاهش بروز و شیوع عوامل خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ (چاقی، عدم فعالیت بدنی، تغذیه‌ی نامناسب).

راهبردهای رسیدن به این اهداف شامل این موارد است: تغییر و اصلاح شیوه‌ی زندگی تمام جامعه و افراد در معرض خطر، کنترل و کاهش عوامل خطر، شناسایی افراد در معرض خطر، پیگیری و مراقبت افراد در معرض خطر، افزایش آگاهی و درک نسبت به عوامل مستعد کننده‌ی ابتلا به دیابت و زیان‌های آنها و نحوه‌ی پیشگیری و کنترل آن عوامل (در جامعه، افراد در معرض خطر، مسؤولان، و کارکنان بهداشتی - درمانی)، و افزایش آگاهی نسبت به بیماری دیابت، عوارض و سیر بیماری (در افراد جامعه، افراد در معرض خطر، و کارکنان بهداشتی - درمانی).

۲- پیشگیری سطح دوم

پیشگیری، کاهش، و تأخیر در بروز عوارض کوتاه و درازمدت دیابت، یعنی تغییر در سیر طبیعی بیماری و کند کردن و توقف پیشرفت بیماری.

راهبردهای به کار گرفته شده در رسیدن به این هدف شامل موارد زیر است: تشخیص زودرس بیماری توسط غربالگری افراد در معرض خطر و زنان باردار و شناسایی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، مراقبت و درمان سریع و مناسب بیماران شناسایی شده به منظور کنترل بیماری و جلوگیری از پیشرفت آن، افزایش آگاهی از بیماری دیابت و عوارض آن و نحوه‌ی کنترل بیماری و پیشگیری از عوارض، درمان و هدف درمان دیابت و همچنین عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی و زیان آنها و نحوه‌ی کنترل و پیشگیری این عوامل (شامل مصرف دخانیات، فشارخون بالا، چربی خون بالا، تحرک بدنی کم، و چاقی) در جامعه، بیماران دیابتی و خانواده‌ی آنها، و کارکنان بهداشتی - درمانی.

۳- پیشگیری سطح سوم

کاهش و تأخیر در تشدید معلولیت و ناتوانی ها و مرگ حاصل از عوارض دیابت و کاهش سال های از دست رفته ی عمر افراد مبتلا به دیابت.

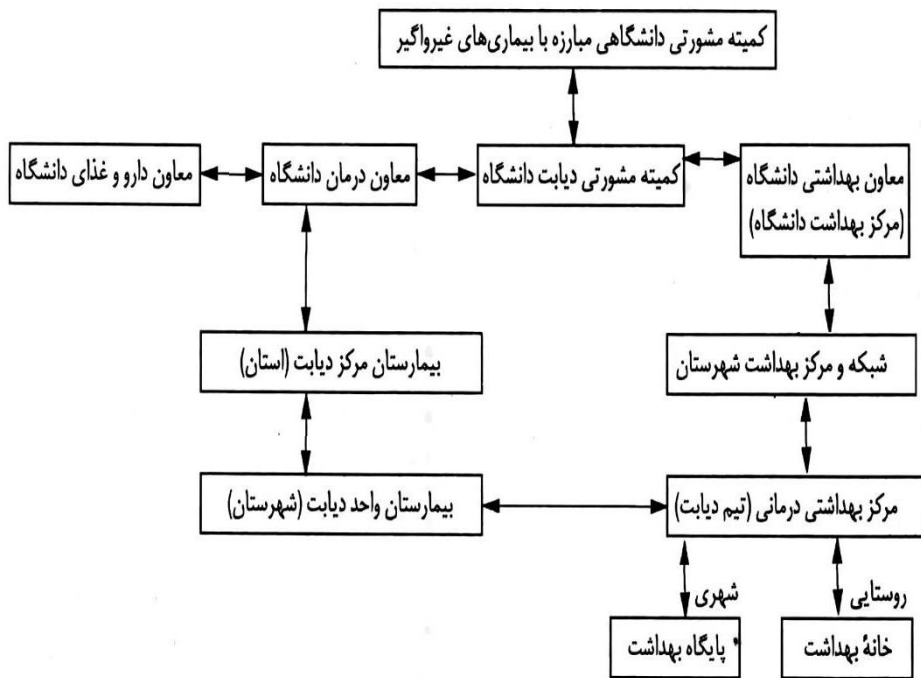
راهبردهای به کار گرفته شده در رسیدن به هدف فوق شامل این موارد است: غربالگری مبتلایان به دیابت نوع ۲ از نظر تشخیص زودرس و به موقع عوارض چشمی، کلیوی، عصبی، قلبی - عروقی و شناسایی عوارض فوق در مراحل اولیه، درمان به موقع بیمار و پیگیری و مراقبت مستمر بیماران. بازده نهایی طرح پیشگیری و کنترل بیماری دیابت عبارت است از:

- کاهش هزینه های اقتصادی ناشی از بیماری دیابت و عوارض آن
- کاهش ناتوانی های حاصل از بیماری دیابت و عوارض آن
- کاهش مرگ ناشی از بیماری دیابت و عوارض آن
- افزایش طول عمر مفید بیماران دیابتی

در این طرح چهار سطح کنترل و مراقبت در نظر گرفته شده است. در سطح اول با کمک بهورز، کاردان، و رابط بهداشتی در خانه های بهداشت روستایی و پایگاه های بهداشت شهری، افراد در معرض خطر شناسایی می شوند و به سطح دوم (مراکز بهداشتی - درمانی شهری و روستایی یا تیم دیابت) جهت انجام آزمون غربالگری و تشخیص وجود بیماری توسط پزشک عمومی، ارجاع می گردند. بیماران پس از شناسایی در این سطح، طبق راهبردهای تعیین شده درمان و پیگیری می شوند. موارد غیرقابل کنترل یا دارای عوارض و نیز مواردی دیگر برای غربالگری عوارض به سطح سوم (واحد دیابت) - که در بیمارستان شهرستان واقع است - ارجاع می شوند تا از کمک های پزشک فوق تخصص غدد و متخصص داخلی و پرستار آموزش دهنده و کارشناس تغذیه بهره مند گردند. افراد نیازمند به اقدام های تشخیصی و درمانی فوق تخصصی عوارض که در شهرستان موجود نیست، از سطح سوم (واحد دیابت) به سطح چهارم (مرکز دیابت) که در بیمارستان های دانشگاهی مرکز استان قرار دارند، فرستاده می شوند (شکل ۲ و ۳). در سطح چهارم نیز یک پزشک فوق تخصص غدد یا متخصص داخلی، یک پرستار آموزش دهنده ی تمام وقت و یک کارشناس تغذیه مشغول کار هستند. در تمام سطوح فوق، آموزش رکن اصلی مراقبت است و تمام جامعه، افراد در معرض خطر، بیماران و خانواده ی آنها، و پرسنل بهداشتی - درمانی باید آموزش ببینند. سطوح کنترل و مراقبت دیابت در شکل ۳ آورده شده است.

در راستای اجرای طرح کشوری پیشگیری و کنترل بیماری دیابت، اداره ی کل مبارزه با بیماری ها، از معاونت بهداشتی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به کمک اعضای کمیته ی علمی کشوری دیابت و همکاران مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و انجمن دیابت در دو سال متوالی ۷۶ و ۷۷ در تهران، آموزش های لازم را به پزشکان متخصص داخلی و پرستاران و کارشناسان تغذیه ی مراکز دیابت و ۳۹ دانشگاه علوم پزشکی سراسر ایران، ارایه دادند. از اسفند ۱۳۷۷ طرح دیابت در یک شبکه در ۱۷ دانشگاه به مرحله ی اجرا و از سال ۱۳۸۲ به صورت طرح کشوری در آمد. پیشرفت طرح در سطوح سوم (بیمارستان و شبکه و مرکز بهداشت شهرستان) و نیز سطح چهارم (بیمارستان مرکز استان) بسیار به کندی صورت پذیرفته است و نیاز

به بازنگری، طراحی و اجرای موثرتری است. پیگیری افراد دیابتی مطالعه قند و لیپید تهران طی دهه اخیر نشان داد که در این بیماران، کنترل وزن، قند خون و فشار خون بهتر نشده است و تنها وضعیت چربی خون آنها مانند سایر افراد جامعه بهبودی نسبی داشته است. مصرف داروهای کنترل فشار خون و کاهشده چربی خون در این بیماران طی دهه اخیر تا حدودی افزایش یافته است اما همچنان حدود ۶۰ درصد از آنان از کنترل مطلوب برای فشار خون و چربی خون برخوردار نیستند (۶۲).



اعضای کمیته مشورتی دیابت در دانشگاه (استان):

اعضای اصلی: رئیس دانشگاه، معاون بهداشتی، معاون درمان، معاون دارو و غذا، مدیر گروه مبارزه با بیماری‌ها، کارشناس مسؤول مبارزه با بیماری‌های غیرواگیر، کارشناس مسؤول شبکه، کارشناس مسؤول بهورزی
 حسب مورد: معاون پژوهشی، مدیر گروه پرستاری، کارشناس مسؤول آموزش بهداشت، کارکنان درمانی مرکز دیابت [پزشک متخصص (هماهنگ کننده علمی) - اجرایی طرح دیابت]، پرستار، کارشناس، کارشناس تغذیه، مسؤول امور آزمایشگاه‌ها

شکل ۲- تشکیلات روند اجرایی برای کنترل و مراقبت بیماری دیابت در دانشگاه‌های علوم پزشکی

سطح چهارم (مرکز دیابت)	<p>متخصص غدد یا داخلی، پرستار آموزش دهنده، کارشناس تغذیه، مشاوران</p>	سطح سوم (واحد دیابت)	
<p>آموزش (عموم بیماران، کارکنان پزشکی، پیراپزشکی، بهداشتی، و درمانی)</p>	<p>متخصص غدد یا داخلی، پرستار آموزش دهنده، کارشناس تغذیه، مشاوران</p>	سطح دوم (تیم دیابت)	
<ul style="list-style-type: none"> • تشخیص عوارض در سطح تخصصی تر • درمان عوارض • مراقبت از عوارض در سطح تخصصی تر • تهیهی مطالب آموزشی • پژوهش • ثبت اطلاعات، گردآوری و ارسال گزارش 	<ul style="list-style-type: none"> • آموزش (بیماران، عموم مردم، کارکنان بهداشتی) • درمان دیابت غیر قابل کنترل • تشخیص عوارض • مراقبت از عوارض • مراقبت دیابت بارداری • ارجاع به سطح چهارم طبق راهبرد • ثبت اطلاعات و ارسال گزارش • پژوهش (همگام با پژوهش های تعریف شده از طرف مرکز دیابت) 	<p>پزشک عمومی، کاردان</p> <ul style="list-style-type: none"> • کنترل غربالگری • تشخیص بیماری • کنترل و درمان دیابت • ارجاع به سطح سوم طبق راهبرد • آموزش (بیماران، عموم مردم) • جستجوی زودرس • عوارض طبق راهبرد • گردآوری و ارسال گزارش 	سطح اول بهورز، کاردان
<p>بیمارستان مرکز استان</p>	<p>بیمارستان شهرستان</p>	<p>مرکز بهداشت درمانی روستایی و شهری</p>	<p>خانه بهداشت/ پایگاه بهداشت</p>

شکل ۳- سطوح کنترل و مراقبت دیابت

1. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Report of a WHO consultation, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
2. Brownlee M, et al. Complications of diabetes mellitus. In: Williams; Textbook of endocrinology. Kaunenbergh HM et al. (ed). 11th ed, Philadelphia, Saundus, 2008; 1391-1416.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S81-S90.
4. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994;331:1428-36.
5. Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1988;37:1113-9.
6. WHO Diamond Project Group. WHO multinational project for childhood diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1062-8
7. LaPorte R, Matsushima M, Chang Y. Prevalence and incidence of insulin-independent diabetes. In: Maureen I, Harris, editors. *Diabetes in America*. 2nd edition. Washington, DC: National Institutes of Health, NIDDK; 1995. p. 37-46.
8. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.
9. Lipman TH, Levitt Katz LE, Aguilar A, et al. The epidemiology of type 1 and type 2 diabetes in youth in Philadelphia: 2000-2004. In 69th Annual Meeting of the American Diabetes Association. New Orleans, LA: *Diabetes* 2009;58:288
10. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027-33.
11. Diabetes in the young in International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 5th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes federation; 2011. [http:// www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas). Accessed July 21, 2012.
12. Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2006;118:1510-8.
13. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-34.
14. Metzger BE, Lower LP, Dyer AR, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991 – 200.
15. Metzger BE, Gabble SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and PREGNANCY Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676 –82.
16. Eisewbarth GS, Polonsky KS, Buse JB. Type 1 diabetes mellitus in: Williams' Textbook of Endocrinology. Kronenberg HM et al. (eds). 11th ed, Philadelphia, Saundus, 2008; 1391-1416.
17. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, et al. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325: 147-52.
18. Rao SV, McGuire DK. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. In: Marso SP, Stern DM, editors. *Diabetes and Cardiovascular Disease: Integrated Science and Clinical Medicine*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2004; 153-78.
19. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Williams' Textbook of

- Endocrinology. Kronenberg HM, et al. (eds). 11th ed. Philadelphia, Saunders, 2008, pp 1324-1389.
20. Diabetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. "Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility." *Nat Genet.* 2014 Mar;46(3):234-44.
21. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* 2016;536:41-7.
22. Bennett PH. Epidemiology of type 2 diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 544-70.
23. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes 1995-2025: prevalence, numerical, estimates and projection. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
24. Christau B, Kromann H, Christy M, et al: Incidence of insulin dependent diabetes mellitus (0-29 years at onset) in Denmark. *Acta Med Scand* 1979; Suppl 624: 54-6.
25. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
26. Azizi F. Diabetes mellitus in the Islamic Republic of Iran. *IDF Bulletin* 1996; 4: 38-9.
27. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387:1513-30.
۲۸. صدیق گ، غضنفرپور م، یاسایی م، نقیبی ع. بررسی مقدماتی اپیدمیولوژی بیماری قند در ایران. انستیتو علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران ۱۳۵۵ (جزوه).
۲۹. غضنفرپور م و همکاران. بررسی دیابت نهفته و همبستگی آن با چاقی و چربیهای خون. انستیتو علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران، ۱۳۵۶ (جزوه).
30. Esmail Beygy H: Regional variations in the prevalence of diabetes in Iran. Proceeding of the 10th Congress of the International Diabetes Federation, Vienna, Austria, Sept. 9-14, 1979, PP 532-535.
۳۱. نوایی ل، کیمیگر م، عزیزی ف. بررسی شیوع دیابت و IGT در اسلامشهر و مقایسه روش غربالگری با نتایج OGTT برای تشخیص اختلالات تحمل گلوکز. مجله پژوهش در پزشکی سال ۲۱، شماره ۱، ص ۸۵-۹۷.
32. Larijani B, Bastanhagh M, Pajouhi M, et al. Prevalence of NIDDM in Tehran. Proceedings of the Third International Congress on Endocrine Disorders, Tehran, September 1995; 4-8.
33. Amini M, Afshinnia F, Bashardoost N, et al. Prevalence and risk factors of diabetes mellitus in the Isfahan City population (aged 40 or over) in 1993. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 38: 185-90.
۳۴. شریفی ف، عزیزی ف. بررسی شیوع هایپرلیپیدمی، اضافه وزن، فشارخون بالا و میزان فعالیت بدنی در افراد دیابتی IGT و مقایسه آن با افراد سالم در روستاهای استان زنجان. مجله پژوهش در پزشکی. سال ۲۱، شماره ۴، صفحات ۴۱ تا ۵۰، ۱۳۷۶.
35. Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Vassigh AR, Larijani B. Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Iranian women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46: 236-41.
36. Navai L, Azizi F. Prevalence of Gestational Diabetes in rural areas of Tehran Province (unpublished data).
37. Azizi F, Rahmani M, Emami H, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Praventiv med* 2002; 47: 408-26.
38. Hadaegh F, Zabetian A, Harati H, Azizi F. The prospective association of general and central obesity variables with incident type 2 diabetes in adults, Tehran lipid and glucose study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 449-54.
39. Hosseinpanah F, Rambod M, Azizi F. Population attributable risk for diabetes associated with excess weight in Tehranian adults: a population-based cohort study. *BMC Public Health* 2007; 7:

328.

40. Esteghamati A, Meysamie A, Khalilzadeh O, et al. Third national Surveillance of Risk Factors of Non-Communicable Diseases (SuRFNCD-2007) in Iran: methods and results on prevalence of diabetes, hypertension, obesity, central obesity, and dyslipidemia. *BMC Public Health* 2009;9:167.
41. Harati H, Hadaegh F, Saadat N, Azizi F. Population-based incidence of Type 2 diabetes and its associated risk factors: results from a six-year cohort study in Iran. *BMC Public Health* 2009;9:186.
42. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Ghaffari S, et al. A simple risk score effectively predicted type 2 diabetes in Iranian adult population: population-based cohort study. *Eur J Public Health* 2010;21:554-9.
43. Hadaegh F, Derakhshan A, Zafari N, et al. Pre-diabetes tsunami: incidence rates and risk factors of pre-diabetes and its different phenotypes over 9 years of follow-up. *Diabet Med* 2015 Nov 25 [Epub ahead of print].
44. Hadaegh F, Khalili D, Fahimfar N, et al. Glucose intolerance and risk of cardiovascular disease in Iranian men and women: results of the 7.6-year follow-up of the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *J Endocrinol Invest* 2009;32:724-30.
45. Hadaegh F, Fahimfar N, Khalili D, et al. New and known type 2 diabetes as coronary heart disease equivalent: results from 7.6 year follow up in a Middle East population. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:84.
46. Azizi F. Assignment report WHO-EMRO: Diabetes Mellitus in the Islamic Republic of Iran, Dec 7-23, 1996.
47. Prevention of Diabetes mellitus. Report of a WHO study group. World Health organ (WHO) Tech Rep Ser 1994; 844: 1-100.
48. Eisenbarth GS. Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2403-7.
49. LaMonte MJ, Blair SN, Church TS. Physical activity and diabetes prevention. *J Appl Physiol* 2005 ; 99: 1205-13.
50. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
51. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl. 1):S4–S5.
52. Rosenstock J, Raskin P: Diabetes and its complications. Blood glucose control vs. genetic susceptibility. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 417-35.
53. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
54. Reichard P, Nilsson B, Rosenqvist V. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-9.
55. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
56. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
57. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-13.
58. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular

- complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 1998; 317: 713-20.
59. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 1998; 21(12): 2180-4.
60. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-46.
61. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147: 386-99.
62. Jahangiri-Noudeh, Younes, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in people with and without diabetes mellitus: a Middle Eastern cohort study. *PLoS One* 2014;9:e112639.
63. WHO. Package of essential noncommunicable disease 2010 [cited 2016 March]

دیابت و روزه داری

دکتر حسین دلشاد، دکتر فریدون عزیزی

گرویدن به دین اسلام مستلزم پذیرفتن اصول اعتقادی دین یعنی توحید، نبوت، معاد، عدل و امامت است. میزان در اصول اعتقادی، علم و یقین است و پذیرفتن آنها از راه تقلید، جایز نیست. برای انسان معتقد شریعت اسلام برنامه‌های عملی تعیین نموده که فروع دین نامیده می‌شوند. فقه یا شریعت مجموعه قوانین و مقررات زندگی است که با قرآن و سپس تفسیر و تبیین آن توسط پیامبر بزرگ اسلام (ص) و ائمه اطهار (ع) بنیان نهاده شده است. در فرهنگ اسلامی، فقه وطب رابطه نزدیکی با یکدیگر داشته‌اند. بر پزشک مسلمان واجب است که فروع دین و فتاوی علمای اعلام فقه را در بررسی و معاینه بیمار و نیز نحوه درمان بیماری‌ها را رعایت کند. اما بسیاری از پزشکان مومن در مورد احکام فقهی و تطبیق آنها با روش‌های تشخیصی و درمان مشکلاتی دارند و نمی‌دانند در مورد هر بیماری چه اقدامی به عمل آورند که از نظر شرعی بدون اشکال باشد. از جمله اینکه بسیاری از پزشکان در مورد سوالات افرادی که دارای بیماری خاصی هستند و می‌خواهند بدانند که آیا روزه داشتن برای آن بیماری زیان آور است و موجب تشدید آن می‌شود یا خیر، آگاهی کافی ندارند. روزه در شریعت اسلام علاوه بر اینکه یک فریضه عبادی محسوب می‌گردد در خودسازی مسلمانان نیز تأثیر بسزایی دارد. قرآن کریم در سوره بقره روزه را بر اهل ایمان واجب دانسته تا مسلمین با پرداختن به این فریضه الهی ضمن پرهیزگارشدن خداوند متعال را بخاطر هدایت‌شان بزرگ شمرده و از او سپاسگزاری نمایند.

رمضان ماه نزول قرآن و به فرموده پیامبر گرامی اسلام ماه برکت و رحمت و از بهترین ماه‌ها نزد حضرت باری تعالی است. روزه گرفتن در این ماه مقدس بر هر مسلمان بالغ و سالم واجب گردیده است. این فریضه الهی نه تنها یک واجب شرعی است بلکه موجب تندرستی فرد نیز می‌گردد، چنانچه پیامبر اکرم (ص) نیز فرموده اند: "صومو اتصحو" یعنی روزه بگیرد تا تندرست شوید. در ارتباط با تأثیر روزه بر سلامت جسم و روان مطالعات و پژوهش‌های قابل توجهی بخصوص توسط دانشمندان اسلامی و همچنین برخی از پژوهشگران غیرمسلمان صورت گرفته است. از طرف دیگر علی‌رغم توصیه مراجع تقلید بر اجتناب از روزه گرفتن توسط فرد بیمار، بسیاری از بیماران تمایل و اصرار بر بجا آوردن این فریضه الهی دارند، بنابراین هر ساله با نزدیک شدن به ماه مبارک رمضان بسیاری از پزشکان از سوی بیماران خود با این سوال روبرو می‌شوند که آیا آنها می‌توانند روزه بگیرند؟

دیابت قندی از جمله بیماریهایی است که بر اساس گزارش سال ۲۰۱۵ میلادی فدراسیون بین المللی دیابت، در حال حاضر نزدیک به ۴۱۵ میلیون نفر از جمعیت ۷ میلیاردی جهان را درگیر نموده است و بر آورد می‌شود که تا سال ۲۰۴۰ میلادی این میزان به ۶۴۲ میلیون نفر افزایش یابد. ۲۳ درصد جمعیت جهان را مسلمانان تشکیل می‌دهند و بر طبق یک مطالعه اپیدمیولوژیک در ۱۳ کشور اسلامی جهان (۱)، ۴۳ درصد مبتلایان به دیابت نوع ۱ و ۷۹ درصد مبتلایان به دیابت نوع ۲ در ماه مبارک رمضان اقدام به روزه‌داری می‌کنند. با تعمیم این آمار به

جمعیت جهانی، حدود ۵۰ میلیون بیمار دیابتی در سرتاسر گیتی این فریضه را بجا می‌آورند. با توجه به اینکه حدود ۵ میلیون بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ در ایران زندگی می‌کنند می‌توان تخمین زد که حدود ۲ تا ۳ میلیون نفر از این افراد در تمام و یا برخی از روزهای ماه رمضان به روزه داری می‌پردازند. بنابراین پزشکان مجبور به کنترل شرایطی هستند که در آن بیماران دیابتی اصرار به روزه‌داری داشته و موظف به پاسخگویی به سوالات آنها می‌باشند.

اثر روزه داری در سوخت و ساز بدن

از نظر فیزیولوژی روزه داری در اسلام از سایر موارد نخوردن غذا متمایز است زیرا اولاً، به صورت متناوب از فجر تا غروب هر روز است. طول مدت روزه داری از ۱۰ ساعت در مناطق با آب و هوای معتدل تا ۲۰ ساعت یا بیشتر در آب و هوای گرم متغیر است. ثانیاً، روزه‌دار در این مدت نه تنها غذایی نمی‌خورد بلکه از آشامیدن آب و یا مایعات نیز احتراز می‌کند و ثالثاً، خوردن غذا از روز به شب منتقل می‌شود. بیشترین مطالعاتی که در مورد اثر نخوردن غذا توسط محققین انجام پذیرفته، در شرایطی بوده است که افراد مورد بررسی به طور مستمر از خوردن غذا خودداری نموده ولی آب را به اندازه دلخواه مصرف ند. بنابراین، نتایج به دست آمده از این مطالعات را نمی‌توان بر اثرات ناشی از روزه داری اسلامی منطبق دانست. با این وجود در سالهای اخیر مطالعاتی در زمینه روزه داری اسلامی بخصوص در کشورهای اسلامی جهان، از جمله در کشور خودمان، انجام شده و تغییرات مورد نظر را تا حدودی مشخص نموده‌اند.

عوامل هورمونی تنظیم قند خون

تغییر در سوخت و ساز کربوهیدرات ها در گرسنگی کوتاه مدت تجربی، بطور وسیع مورد مرور قرار گرفته است (۳و۲). یکی از اصول پایه در هموستاز مواد غذایی، نیاز مداوم بدن به مقادیر ثابتی از انرژی جهت حفظ متابولیسم سلولی، علیرغم دریافت متناوب غذا (انرژی) است. برای دستیابی به این مقصود، انسان همانند تمام پستانداران در هر وعده غذا، کالری بیشتری نسبت به نیازهای متابولیکی خود دریافت نموده و این مقادیر را به صورت ذخیره از کربوهیدرات، چربی و پروتئین که به آسانی قابل استفاده می‌باشند به دست می‌آورند (۴). در مرحله پس از جذب غذا، سرعت چرخه گلوکز ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در دقیقه می‌باشد. در افراد نرمال کاهش مختصر گلوکز خون بین ۶۰ تا ۷۰ میلی‌گرم در دسی لیتر بعد از چند ساعت اول گرسنگی اتفاق می‌افتد، اما این کاهش با شکسته شدن گلیکوژن و کاهش سنتز آن و همچنین پدیده گلیکولیز در کبد متوقف می‌شود. این تغییرات نتیجه کاهش ترشح انسولین و افزایش گلوکاگون خون و تحریک پذیری سیستم عصبی سمپاتیک است (۲). عمده‌ترین نوع انرژی ذخیره ای در انسان چربی است. با توجه به این که از سوختن هر گرم چربی ۹ کیلوکالری و از سوختن هر گرم پروتئین و گلیکوژن ۴ کیلوکالری انرژی تولید می‌شود، چربی می‌تواند به عنوان یک منبع مؤثر تولید انرژی نیز به حساب آید. عمده‌ترین ارگان های مصرف کننده انرژی در بدن، مغز و عضلات

می‌باشند. عضلات ۴۳ درصد وزن بدن را تشکیل داده و به هنگام استراحت تا ۳۳ درصد مصرف اکسیژن بدن را به خود اختصاص می‌دهند. عضلات می‌توانند علاوه بر گلوکز از اسیدهای چرب و اجسام کتوننی نیز به عنوان منابع تأمین کننده انرژی استفاده نمایند. منبع اصلی انرژی برای سلول‌های بدن ۴ تا ۶ ساعت پس از جذب، و در صورت نخوردن غذا، اسیدهای چرب حاصل شده از تجزیه چربی‌ها است. بدن می‌بایست برای تأمین گلوکز برای سلول‌های مغز، گلبول‌های قرمز و برخی دیگر از سلول‌ها، گلیکوژن کبد را تجزیه نماید. گلیکوژن ۵٪ وزن خالص کبد را تشکیل می‌دهد. تنها معادل ۱۲۰۰ کالری بصورت کربوهیدرات در کبد ذخیره می‌شود که نیازهای پایه به گلوکز را تنها به مدت ۵ تا ۶ ساعت تأمین می‌کند. مغز به‌طور عمده از گلوکز به عنوان منبع انرژی استفاده نموده اما در گرسنگی طولانی مدت قادر به استفاده از اجسام کتوننی نیز می‌باشد. در یک مرد ۷۳ کیلوگرمی، بطور متوسط روزانه ۴۲۳ گرم گلوکز که معادل نیازهای کالریک روزانه است، توسط مغز به مصرف می‌رسد از این‌رو غلظت گلوکز، بیش از هر ماده غذایی دیگری در بدن مورد تنظیم قرار می‌گیرد. گلوکاگون و اپی نفرین مهم‌ترین عوامل هورمونی محرک گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز بوده در حالی که انسولین با این اثرات مقابله می‌کند. در عرض ۴ الی ۶ ساعت اول بعد از مصرف غذا، کربوهیدرات‌ها اگزوزن، بطور عمده تأمین کننده گلوکز خون است. در این مرحله غلظت گلوکاگون کاهش می‌یابد. گلوکز مازاد بر نیازهای متابولیکی، به صورت گلیکوژن (به‌طور عمده در کبد و عضلات) ذخیره شده و یا به چربی تبدیل می‌شود. ۴ تا ۶ ساعت پس از مصرف غذا برای تأمین گلوکز مورد استفاده مغز و برخی از ارگانهای حیاتی، پدیده گلیکوژنولیز آغاز می‌شود. در این مرحله کبد تنها مصرف کننده خالص گلوکز است. پس از پایان مرحله جذب و در عرض ۱۲ تا ۱۶ ساعت پس از جذب، غلظت انسولین، گلوکز و گلوکاگون به میزان پایه خود رسیده و گلوکز مورد نیاز از گلیکوژن ذخیره ای کبد تأمین می‌شود. در این مرحله مغز عمده ترین مصرف کننده گلوکز است. بعد از یک ناشتای شبانه حدود ۷۱ درصد گلوکز آزاد شده از کبد، حاصل تجزیه گلیکوژن است. حدود ۴۳ گرم گلیکوژن کبدی تنها به مدت ۱۶ ساعت برای تأمین نیازهای کالریک بدن کفایت می‌کند. بنابراین ۱۶ تا ۲۴ ساعت پس از مصرف غذا، اگر روزه داری ادامه یابد، گلوکونئوژنز به عنوان بزرگ‌ترین منبع تأمین گلوکز پلاسما به سرعت جایگزین گلیکوژن می‌شود. پس از ۱۶ تا ۲۴ ساعت گرسنگی، به علت کاهش بیشتر انسولین و افزایش گلوکاگون، قدرت کبد برای پدیده گلوکونئوژنز تشدید می‌یابد. اما در گرسنگی طولانی مدت، سرعت گلوکونئوژنز کاهش یافته و اجسام کتوننی بطور نسبی به عنوان تأمین کننده نیازهای متابولیکی مغز، جایگزین گلوکز می‌شوند. مکانیسم کتوننز بطور مؤثر و حیاتی، پروتئین‌های بدن را حفظ نموده و به انسان اجازه می‌دهد که گرسنگی طولانی مدت را تحمل نماید. کورتیزول عمده‌ترین محرک کاتابولیسم پروتئین عضلانی است. این ساز و کار نیاز روزانه مغز (۱۰۰ تا ۱۲۵ گرم) و گلبول‌های قرمز (۴۵ تا ۵۰ گرم) به گلوکز را تأمین می‌کنند. (۵) پدیده کتوننز در حقیقت تبدیل انرژی ذخیره‌ای نسج چربی به ماده ای است که می‌تواند توسط سیستم اعصاب مرکزی به عنوان منبع انرژی مورد استفاده قرار گیرد. اسیدهای چرب حاصل از لیپولیز در گرسنگی طولانی مدت وارد میتوکندری‌های سلول‌های کبدی می‌گردند و در این محل اکسیده و به اجسام کتوننی تبدیل می‌شوند. تاکنون تمام مطالعات انجام شده در افراد سالمی که اقدام به روزه داری می‌نمایند، نشان می‌دهند که تغییرات

گلوکز خون در طول روزه داری مختصر و در حدود طبیعی است. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که گلوکز خون در روزهای اول روزه داری به مقدار کمی کاهش می‌یابد ولی در روز ۲۰ تا حد مقادیر روز اول روزه داری افزایش یافته و در روز ۲۹ مقادیر آن به اندازه زمان قبل از روزه داری می‌رسد(۶). در دیگر مطالعات افزایش گلوکز خون(۷) و یا متغیر بودن غلظت آن(۸) گزارش شده است. در بیماران دیابتی که اقدام به روزه داری می‌نمایند تغییرات قند خون متفاوت گزارش شده است که با مدت بیماری، میزان کنترل قند خون، سن، جنس و وزن بیمار ارتباطی نداشته است(۹). در مجموع به نظر می‌رسد که در روزه داری اسلامی ذخایر گلیکوژن کبدی همراه با درجاتی از گلکونئوزنز، عوامل اصلی برای نگهداری قند خون در طول گرسنگی می‌باشند. اثرات متابولیک روزه داری اسلامی در طول ماه مبارک رمضان در جدول ۱ خلاصه شده است(۱۰).

جدول ۱- اثرات روزه داری ماه مبارک رمضان بر سوخت و ساز و ارگان های مختلف بدن در افراد سالم(۱۰)

اثرات	سوخت و ساز / ارگان
گلیکوژنولیز کبدی، درجاتی از گلکونئوزنز در روزهای طولانی روزه داری	کربو هیدرات
متغیر، بستگی به کمیت و کیفیت رژیم غذایی و تغییرات وزن دارد.	چربی ها
متغیر، اغلب کاهش یافته یا بدون تغییر باقی می ماند.	وزن بدن
افزایش مختصر در بیلیروبین غیر مستقیم در نیمه اول ماه رمضان	کبد
ناچیز، تغییرات مختصر در اوره، کراتینین و اسید اوریک سرم	کلیه
کاهش مختصر در آهن سرم و ظرفیت اتصال آهن (Iron Binding Capacity)	سیستم خون ساز
تغییر در الگوی خواب، افزایش میزان بروز سردرد	عصبی - روانی
تغییر مختصر در اتصال هورمون های تیروئید به پروتئین ها و غلظت کلسیم سرم، تغییر مختصر و قابل برگشت ترشح کورتیزول، تستوسترون و پرولاکتین	غدد درون ریز
بدون تغییر	دستگاه گوارش، قلب، ریه ها و چشم ها

خطر گرسنگی در بیماران مبتلا به دیابت

کاهش قند خون (هیپوگلیسمی): همانطور که اشاره شد گرسنگی باعث کاهش قند خون و متعاقب آن بروز یک سری فعل و انفعالات جبرانی به منظور مقابله با بروز هیپوگلیسمی می‌شود. با این وجود، در حضور برخی از داروهای محرک ترشح انسولین و یا دریافت انسولین، هیپوگلیسمی تهدید کننده زندگی ممکن است روی دهد(۱۱). در مطالعه اپیدمیولوژی دیابت در ۱۳ کشور اسلامی (مطالعه EPIDIAR) نشان داده شد که روزه داری در ماه مبارک رمضان خطر بروز هیپوگلیسمی را که نیاز به مراقبت بیمارستانی داشته باشد، ۷ برابر می‌کند

(۱). عوامل تعیین کننده بروز هیپوگلیسمی، نوع داروی مصرفی (انسولین یا سولفونیل اوره)، تغییر مقدار مصرف دارو و تغییر فعالیت‌های جسمی در طول ماه رمضان بوده‌اند. در یک مطالعه میزان بروز هیپوگلیسمی در بیماران دریافت کننده سولفونیل اوره که اقدام به روزه‌داری در ماه رمضان نموده‌اند، ۲۰ درصد (دامنه ۱۴ تا ۲۶ درصد) گزارش گردیده است (۱۲). توجه به این عارضه در کنترل قند خون بیماران دیابتی که اقدام به روزه داری می‌کنند، بخصوص زمانی که تصمیم به تغییر داروی مصرفی می‌شود، از اهمیت حیاتی برخوردار است.

افزایش قند خون (هیپر گلیسمی) : ارتباط بین کنترل قند خون و بروز عوارض مزمن عروق کوچک و بزرگ در دیابت نوع ۲ در مطالعه‌ای بخوبی به اثبات رسیده است (۱۳). اما در مورد هیپر گلیسمی کوتاه مدت (۴ هفته در طول ماه رمضان) به عنوان یک عامل خطر برای عوارض مزمن یا مرگ و میر، این ارتباط به اثبات نرسیده است. با این وجود به منظور جلوگیری از بروز هر گونه اثرات کاتابولیکی (پلی‌اوری، پلی‌دیپسی، پلی‌فاژی و اختلال دید) از بروز هیپرگلیسمی در طول روزه داری باید جلوگیری نمود. افزایش میزان دریافت غذا در ساعات بین روزه داری (اکثر بیماران روزه دار در این ماه دچار افزایش وزن می‌گردند) (۱۲) و کاهش مقدار داروهای پایین آورنده قند خون به منظور اجتناب از بروز هیپوگلیسمی در طول روز ممکن است از عوامل دخیل در افزایش میزان بروز هیپرگلیسمی باشند. در مطالعات مختلف کنترل قند خون بیماران دیابتی روزه دار متفاوت گزارش شده است. در این مطالعات کنترل قند خون مطلوب، بدون تغییر و یا مختل گزارش گردیده است(۱۶-۱۴).

ترومبوز : اجتناب از آشامیدن آب و مایعات در طول روزه داری باعث کاهش حجم مایعات بدن می‌شود. اگر ماه رمضان در ماه‌های گرم سال واقع شود، تعریق زیاد و تنفس در هوای گرم و مرطوب میزان آب بدن را بیشتر کاهش می‌دهد. دیورز اسموتیک که نتیجه هیپر گلیسمی است، کاهش حجم را تشدید نموده و منجر به از دست دادن الکترولیت های بدن می‌گردد (۱۷). نتیجه کاهش حجم مایعات بدن، کاهش فشار خون است که با وجود نوروپاتی اتونومیک دیابتی تشدید پیدا نموده و باعث سنکوپ، از دست دادن تعادل و زمین خوردن و شکستگی استخوان‌ها و یا زخمی شدن اندام ها می‌گردد(۱۸). افزایش تمایل انعقاد پذیری خون در دیابت با کاهش حجم مایع داخل عروقی نیز تشدید یافته و بر ویسکوزیته خون می‌افزاید. این تغییرات منجر به بروز ترومبوز و سکنه مغزی می‌گردند (۱۹).

کتواسیدوز: روزه در فرد مبتلا به دیابت نوع ۱ که از نظر کنترل قند خون در وضعیت مناسبی نیست خطر بروز کتواسیدوز دیابتی را افزایش می‌دهد. افزایش دریافت غذا از افطار تا سحر (ساعات بین روزه داری) و کاهش دوز داروهای پایین آورنده قند خون به منظور پیشگیری از کاهش قند خون در طی روز، زمینه را برای بروز هیپرگلیسمی آماده نموده و از طرف دیگر اجتناب از آشامیدن آب و مایعات در طول روزه داری، بخصوص در ماه‌های گرم سال که توام با تعریق زیاد و تنفس در هوای گرم و مرطوب نیز می‌باشد، به همراه دیورز اسموتیک که نتیجه هیپر گلیسمی است، به کاهش شدید حجم منجر شده و موجب از دست دادن الکترولیت های بدن و در نهایت کتواسیدوز دیابتی می‌گردد.

اتخاذ تصمیم در مورد روز داری بیماران دیابتی

با توجه به عوارض بالقوه گرسنگی در طول روزه‌داری در بیماران دیابتی، بخصوص بیمارانی که در گروه پرخطر قرار می‌گیرند روزه بر آنها واجب نیست. اما ادای این فریضه الهی یک تصمیم شخصی بسیار مهم بوده و بسیاری از بیماران دیابتی اصرار به گرفتن روزه دارند، بنابراین، وظیفه پزشک معالج در چنین شرایطی احترام به اعتقاد و خواسته بیمار و حتی الامکان کمک به او در انجام این فریضه دینی می‌باشد. نکته اساسی در این خصوص آن است که برنامه ریزی برای کنترل دیابت و عوارض احتمالی در طی روزه‌داری برای تمام افراد دیابتی یکسان نبوده و بر حسب شرایط بیمار می‌تواند متغیر باشد. بدین منظور بر اساس تجارب بدست آمده از پژوهش‌هایی که در این زمینه انجام شده، بیماران دیابتی را می‌توان بر اساس عوامل خطرزای ایجاد کننده پیامدهای نامطلوب به گروه‌های زیر تقسیم بندی نمود:

۱. بیماران دیابتی که سابقه هیپوگلیسمی‌های مکرر و یا هیپوگلیسمی شدید و یا کتواسیدوز در طی سه ماه قبل از ماه رمضان داشته، تحت همودیالیز مزمن بوده و یا دچار بیماری حاد می‌باشند، و یا مبتلا به دیابت نوع ۱ کنترل نشده و یا باردار هستند، در گروه با خطر بسیار بالا قرار می‌گیرند و از روزه داری باید اجتناب کنند.
۲. بیماران دیابتی مسن، بیماران دیابتی که در کنترل متوسط هستند (قند خون ۱۵۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c}) بین ۷/۵ تا ۹ درصد)، دچار نارسایی کلیه یا عوارض پیشرفته عروق بزرگ (ماکروواسکولر) بوده، به تنهایی زندگی می‌کنند و از انسولین یا ترکیبات سولفونیل اوره و یا داروهای تاثیرگذار بر سیستم اعصاب مرکزی استفاده می‌نمایند، در گروه با خطر بالا قرار می‌گیرند. خطر بروز عوارض و پیامدهای ناگوار در طی روزه‌داری برای این بیماران بسیار زیاد بوده لذا باید آنها را متقاعد نمود تا از روزه‌داری اجتناب نمایند.
۳. بیماران دیابتی که با درمان با داروهای کوتاه اثر محرک ترشح انسولین مثل رپاگلیناید و گلیکلازید^۱، در کنترل گلیسمیک مناسبی هستند در گروه با خطر متوسط قرار می‌گیرند.
۴. آن گروه از بیمارانی که تنها با رژیم غذایی و یا مصرف متفورمین، آکاربوز، تیازولیدین دیون‌ها و یا اینکرتین‌ها در کنترل گلیسمیک مطلوبی بوده و فاقد هرگونه عوارض یا بیماری دیگری باشند در گروه با خطر پایین قرار می‌گیرند. روزه‌داری برای بیماران دیابتی گروه ۳ و ۴ بلامانع است.

توصیه برای بیماران دیابتی روزه دار

الف: در طول روزه‌داری، قند خون در چندین نوبت با گلوکومتر اندازه‌گیری شود. این اندازه‌گیری‌ها بخصوص برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و یا دیابتی نوع ۲ که تحت درمان با انسولین هستند بسیار ضروری است. چنانچه قند خون کمتر از ۶۰ میلی‌گرم در دسی لیتر و یا بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر باشد، بلافاصله باید به روزه‌داری

¹ Gliclazide

خاتمه دهند.

ب: در طول ماه مبارک رمضان، تغییرات عمده‌ای در الگوی تغذیه‌ای افراد ایجاد می‌شود. اکثر مشکلاتی که برای سلامت فرد روزه‌دار بروز می‌کند نتیجه رژیم غذایی نامناسب یا پرخوری و کم‌خوابی است. معمولاً رژیم غذایی بیماران دیابتی که اقدام به روزه گرفتن در این ماه می‌کنند با یک رژیم غذایی سالم و متعادل تفاوتی ندارد. رژیم غذایی باید به گونه‌ای باشد که تغییرات بارزی در وزن بیمار ایجاد نکند، در اکثر مطالعات انجام شده، ۵۰ تا ۶۰ درصد افراد که اقدام به روزه‌داری می‌کنند وزن آنها در طول ماه رمضان ثابت باقی مانده ولی ۲۰ تا ۲۵ درصد افراد دچار کاهش یا افزایش وزن می‌شوند. کاهش دریافت کالری و تغییر شیوه زندگی در ماه مبارک رمضان بخصوص در افراد دیابتی دارای اضافه وزن می‌تواند بسیار مفید واقع شده و با کاهش وزن آنها کنترل دیابت بیمار نیز آسان‌تر گردد. با استفاده از هرم راهنمای غذایی، پنج گروه اصلی شامل نان و غلات، میوه، سبزی‌ها، گوشت و لبنیات باید در برنامه غذایی فرد روزه‌دار گنجانده شوند. استفاده از یک رژیم غذایی سبک حاوی مواد غذایی با اندکس گلیسمیک پایین که قند خون را به آهستگی افزایش می‌دهند از جمله مواد غذایی حاوی پروتئین، نان سبوس‌دار، غلات کامل، حبوبات، سبزی‌ها و میوه‌ها بهنگام سحر توصیه می‌شود. میوه‌ها و سبزی‌ها علاوه بر تأمین ویتامین‌ها و مواد معدنی مورد نیاز بدن به علت دارا بودن فیبر فراوان و ذخیره نمودن آب در خود، مانع بروز بیوست گردیده و احساس تشنگی در طول روز را نیز از بین می‌برند. نوشیدن حداکثر ۱ تا ۲ لیوان آب بهنگام سحر کافی بوده و از نوشیدن چای، قهوه، نوشابه‌های گازدار باید اجتناب شود. مصرف غذاهای سرخ شده و پرچرب، ادویه‌ها و ترشیجات به علت ایجاد اختلال در هضم و سوزش سر دل باید محدود شوند. بطور کلی اجتناب از پرخوری در وعده غذایی سحری، مانع بروز کسالت و خواب‌آلودگی در طول روز می‌گردد.

افطار نیز ابتدا با مصرف چای کم‌رنگ، شیر و حداکثر ۱ تا ۲ عدد خرما شروع شده و پس از آن مواد غذایی کم چرب، سبزی‌های آب‌پز، حلیم بدون روغن، پوره سیب زمینی، انواع سوپ، تخم مرغ آب‌پز که زودتر هضم می‌شوند، توصیه می‌گردد. غذاهای پرچرب، آش رشته و ماکارونی توصیه نمی‌شوند. نوشیدن مایعات، آب میوه یا خوردن میوه و مصرف آجیل در فاصله بین افطار تا سحر مفید می‌باشند. در مجموع به‌منظور اجتناب از افزایش وزن، افراط در مصرف انواع شیرینی‌ها مثل زولبیا، بامیه، شله‌زرد، حلوا، نوشابه‌های شیرین و غیره که در ماه مبارک رمضان مرسوم می‌باشند بهنگام سحر و افطار جایز نیست.

ج: تمام بیماران دیابتی که تمایل به روزه‌داری دارند حداقل از ۱ الی ۲ ماه قبل از شروع ماه مبارک رمضان باید با مشورت و نظارت پزشک معالج خود برنامه درمانی و رژیم غذایی خود را طوری تنظیم نمایند که ضمن کنترل مطلوب قند خون، در طول روزه‌داری دچار مشکل نشوند.

درمان دارویی برای کنترل قند خون بیماران دیابتی در طول روزه داری

یکی از اصول عمده درمان بیماران دیابتی در طول روزه داری، بررسی کامل بیمار ۱ تا ۲ ماه قبل از شروع ماه مبارک رمضان می‌باشد. مهمترین شرط ورود به روزه داری آن است که بیمار دیابت، به‌نحو مناسبی کنترل باشد.

قند خون در حد مطلوب، فشار خون و چربی های خون باشد و فعالیت بدنی متعارفی را انجام شود. ۱ تا ۲ ماه قبل از شروع به روزه داری، پزشک با کمک متخصص تغذیه باید رژیم غذایی فرد را بررسی و اصلاح نماید و توصیه های غذایی را به وی آموزش دهد. انجام فعالیت بدنی مناسب در طول ماه رمضان باید گوشزد شود. دارو هایی را که برای پیشگیری از هیپوگلیسمی لازم است، تغییر دهد. در صورتی که تغییر در رژیم غذایی، فعالیت بدنی و دارویی بلافاصله قبل از اقدام به روزه داری انجام شود، قند خون به خوبی کنترل نشده و خطر بروز افزایش می یابد. هر یک از این اقدامات باید حداقل ۱ تا ۲ ماه قبل از شروع روزه داری انجام شوند تا در طول روزه داری بیمار دیابتی در تعادل کامل باشد. داروهای خوراکی انتخابی پایین آورنده قند خون، در طول ماه مبارک رمضان آنهایی هستند که ضمن کنترل پایدار قند خون در طول گرسنگی طولانی مدت، از خطر بروز هیپوگلیسمی پایینی برخوردار باشند. با توجه به فیزیوپاتولوژی و ماهیت بیماری دیابت نوع ۲، داروهای حساس کننده به انسولین که مقاومت به انسولین را می کاهش دهند (متفورمین و گلیتازون ها)، به عنوان درمان پایه در مراحل ابتدایی بیماری در نظر گرفته می شوند (۲۰).

متفورمین: داروی انتخابی برای درمان دیابت نوع ۲ می باشد. این دارو باعث کاهش HbA1c به میزان ۱ تا ۲ درصد شده و از خطر بروز هیپوگلیسمی پایینی برخوردار است (۲۱). این خصوصیات، متفورمین را برای کنترل قند خون بیمارانی که تمایل به روزه داری دارند به عنوان یک داروی انتخابی در آورده است. با این وجود، تنها معدودی مطالعه بالینی تصادفی شده آینده نگر برای تعیین بی خطر بودن و موثر بودن متفورمین بعنوان مونوتراپی در طول روزه داری انجام شده اند (۱). چون در ماه رمضان افراد روزه دار فقط دو وعده غذای اصلی (سحر و افطار) مصرف می کنند، دوز روزانه متفورمین باید بصورت دو سوم بعد از افطار و یک سوم بعد از سحر تقسیم شود. برای مثال اگر بیماری قبلاً ۵۰۰ میلی گرم متفورمین سه بار در روز میل می نموده رژیم درمانی او در طول روزه داری ۱۰۰۰ میلی گرم متفورمین بعد از افطار و ۵۰۰ میلی گرم بعد از سحر خواهد بود. برای بیمارانی که از نوع پیوسته رهش متفورمین استفاده می کنند دوز مصرفی یک بار بعد از افطار خواهد بود.

تیازولیدین دیون ها: پیوگلیتازون در حال حاضر تنها دارو از این گروه برای درمان دیابت نوع ۲ است. این دارو ها با تحریک برداشت محیطی گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین اثرات خود را اعمال می کنند و منجر به کاهش ۱ تا ۲ درصد در HbA1c می گردند (۲۲). هیپوگلیسمی با این داروها معمولاً دیده نمی شود اما ممکن است هیپوگلیسمی سایر داروهای خوراکی برای درمان دیابت را تشدید نماید. مصرف طولانی مدت این دارو، منجر به تجمع مایع، ورم و افزایش وزن می شود. کاهش تراکم استخوان و خطر شکستگی استخوانها در زنان در سنین یائسگی نیز از دیگر عوارض این داروها است. چنانچه پیوگلیتازون بعنوان جایگزین سایر داروها و یا در ترکیب با آنها برای کنترل قند خون در طول روزه داری مورد نظر باشد، این اقدام باید ۲ تا ۴ هفته قبل از شروع روزه داری انجام شود زیرا اثرات هیپوگلیسمیک دارو پس از این مدت ظاهر می شود. دوز روزانه پیوگلیتازون برای کنترل قند خون در طی روزه داری ۳۰ میلی گرم بهنگام افطار است.

مهارکننده های آنزیم آلفا گلوکوزیداز: آکاربوز^۱، وگلیبوز^۱ و میگلیتول^۲ با مهار آنزیم آلفا گلوکوزیداز جدار روده

^۱ Acarbose

مانع جذب کربو هیدرات‌ها می‌شوند. هر چند خطر بروز هیپوگلیسمی با این داروها پایین است اما به‌علت بروز عوارض گوارشی از جمله نفخ و محدودیت در کاهش HbA1c (کمتر از ۰/۵ درصد) مصرف آنها در درمان دیابت محدود می‌باشد (۲۳). مطالعات بالینی با این داروها در طول روزه داری صورت نگرفته است. این داروها عمدتاً بر هیپوگلیسمی بعد از غذا موثر بوده و با اولین لقمه هر وعده غذا استفاده می‌شوند.

داروهای تحریک کننده ترشح انسولین: گلینایدها و سولفونیل‌اوره‌ها با تحریک ترشح انسولین از سلول‌های باقیمانده بتا در کنترل قند خون موثرند. گلینایدها (رپاگلیناید و ناتگلیناید) از محرک‌های کوتاه اثر انسولین هستند که می‌توانند قبل از دو وعده غذا در روزه داری مصرف شوند. رپا گلیناید کمتر از گلی‌بنکلامید منجر به بروز هیپوگلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که اقدام به روزه داری می‌نمایند، می‌شود (۲۴). سولفونیل‌اوره‌ها به‌علت اثر بخشی (کاهش HbA1c به میزان ۱ تا ۲ درصد)، استفاده وسیع و ارزان بودن، دومین داروی انتخابی پس از متفورمین در درمان دیابت نوع ۲ محسوب می‌شوند (۲۵). اثر بالقوه هیپوگلیسمیک آنها در چندین مطالعه به اثبات رسیده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مصرف این داروها در طول روزه داری با بروز هیپوگلیسمی همراه می‌باشد (۲۶-۲۸) اما در چندین مطالعه، مصرف آنها در طول روزه داری با افزایش میزان بروز هیپوگلیسمی همراه نبوده است (۲۹،۳۰). خطر بروز هیپوگلیسمی در بیماران مسن و یا مبتلا به نارسایی کلیه بیشتر است. بطور کلی توصیه می‌شود که از تجویز محرک‌های ترشح انسولین در گرسنگی طولانی مدت پرهیز گردد. یک مطالعه بالینی تصادفی دو سو کور کنترل شده، تجویز ویلداگلیپتین^۳ و گلیکلازید را در ترکیب با متفورمین در طول روزه داری مورد مقایسه قرار داده است. در این مطالعه اختلاف معنی داری در وزن بیماران، HbA1c و یا میزان بروز هیپوگلیسمی در دو گروه وجود نداشت (۳۱). بطور کلی توصیه می‌شود که در طول روزه داری از ترکیبات طولانی اثر سولفونیل‌اوره‌ها مثل گلی‌بنکلامید پرهیز نموده و فرآورده‌های کوتاه اثر مثل گلیکلازید مورد استفاده قرار گیرند. دوسوم دوز روزانه بهنگام افطار و یک سوم باقیمانده بهنگام سحر تجویز می‌شود.

انکرتین‌ها: شامل آگونیست‌های گیرنده پپتید شبه گلوکاگون^۴ و مهارکننده‌های آنزیم دیپپتیدیل پپتیداز-۴^۴ (DDP-4) هستند. مهارکننده‌های DDP-4 شامل فرآورده‌های خوراکی از جمله سیتاگلیپتین، ویلداگلیپتین، آلوگلیپتین و ساکساگلیپتین می‌باشند که امروزه مورد مصرف بالینی قرار گرفته‌اند (جدول ۲). این عوامل منجر به هیپوگلیسمی نمی‌شوند اما ممکن است اثرات هیپوگلیسمیک سولفونیل‌اوره‌ها، گلینایدها و انسولین را افزایش دهند. در مطالعه‌ای اثرات گلی‌پیزاید^۵ و ویلداگلیپتین را در ترکیب با متفورمین در طول روزه داری مورد مقایسه قرار داده است. در این مطالعه میزان بروز هیپوگلیسمی در گروهی که از متفورمین توام با ویلداگلیپتین استفاده می‌کرده‌اند کمتر از گروه مقابل بوده است (۳۲). در یک مطالعه گذشته نگر نیز ترکیب ویلداگلیپتین با متفورمین

¹ Voglibose

² Miglitol

³ Vildagliptin

⁴ Glucagon-like peptide

⁵ Dipeptidylpeptisae 4

⁶ Glipizide

کمتر از ترکیب گلیکلازید با متفورمین در طول روزه داری باعث هیپوگلیسمی شده است (۳۳). اخیراً در یک مطالعه آینده نگر شامل ۱۰۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که در طول ماه مبارک رمضان اقدام به روزه داری نموده‌اند نشان داده شده که خطر بروز هیپوگلیسمی با ویلداگلیپتین (به مقدار ۱۰۰ میلی گرم در روز) کمتر از سولفونیل اوره‌ها یا بدون ترکیب با متفورمین بوده است. اثرات مشابهی نیز با تجویز سیتاگلیپتین در روزه داری مشاهده شده است (۳۴). در ارتباط با مصرف آگونیست های گیرنده GLP-1 برای کنترل قند خون در روزه داری، در یک مطالعه تجویز Liraglutide در مقایسه با محرک ترشح انسولین (سولفونیل اوره‌ها) با کنترل بهتر گلیسمی و کاهش وزن همراه بوده است (۳۵).

جدول ۲ - نحوه تجویز داروهای خوراکی پائین آورنده قند خون در طول روزه داری

رژیم دارویی	وعده افطار	وعده سحر
Metformin	دو سوم دوز روزانه	یک سوم دوز روزانه
Glutazone	کل دوز روزانه	نیاز نیست
Acarbose	دوز قبلی	دوز قبلی
DPP-4 Inhibitors	دوز قبلی	دوز قبلی
GLP-1 agonists	Exenatide دوز قبلی	Exenatide دوز قبلی
	Liraglutide دوز کامل روزانه	Liraglutide نیاز نیست
Glinides	دوز قبلی	دوز قبلی
Sulfonylureas	Glibenclamide : دوز قبلی	Glibenclamide : صفر تا ۵۰٪
	Gliclazide : دوز قبلی	Gliclazide : ۵۰ تا ۱۰۰٪ دوز قبلی

مهار کننده های ناقل شماره ۲ سدیم و گلوکز^۱ (SGLT-2) در توبول ابتدایی کلیه ها، از ترکیبات جدید مورد تأیید در درمان دیابت نوع ۲ هستند. این ترکیبات با ایجاد گلوکوزوری، با بهبود قابل توجه هیپر گلیسمی و کاهش HbA1c بدون افزایش خطر هیپوگلیسمی، در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این ترکیبات با افزایش خطر عفونت‌های دستگاه ادراری و تناسلی توأم بوده و با کاهش حجم پلاسما خطر دهیدراتاسیون را افزایش می‌دهند. با توجه به خطر کم هیپوگلیسمی، این ترکیبات در کنترل هیپر گلیسمی در طول روزه داری مورد توجه قرار گرفته‌اند اما به دلیل ایجاد هیپوولمی و دهیدراتاسیون در تجویز آنها در طول گرسنگی طولانی مدت بخصوص در افراد مسن و در مناطق آب و هوایی گرم باید دقت لازم را مبذول نمود. برای

¹ Sodium glucose transporter-2

اثبات فواید این ترکیبات در کنترل قند خون بیماران دیابتی که اقدام به روزه داری می‌نمایند، نیاز به مطالعات بالینی تصادفی شده دو سو کور می‌باشد. جدول ۲ نحوه تجویز و تغییرات دوز داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون را در طول روزه داری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان می‌دهد.

چگونگی استفاده از انسولین در روزه داری

با گذشت زمان و از دست دادن بیشتر سلول‌های بتا و کاهش قابل توجه ترشح انسولین از پانکراس، اکثر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وابسته به انسولین می‌شوند. هرچند انسولین در کنترل هیپرگلیسمی بسیار مفید است، اما با خطر بروز حملات هیپوگلیسمی بخصوص در گرسنگی طولانی مدت همراه است. کل دوز انسولین روزانه در روزه داری نیاز به تعدیل دارد. استفاده از آنالوگ‌های طولانی (گلاژین و دتیمیر) و سریع‌الاث‌ر انسولین (لیسپرو، آسپارت و گلولیزین) در طول روزه داری به انسولین‌های انسانی (NPH و رگولار) ترجیح دارند. در یک مطالعه انجام شده تجویز انسولین لیسپرو^۱ قبل از هر وعده غذا با کنترل بهتر هیپرگلیسمی و میزان کمتر بروز هیپوگلیسمی نسبت به تجویز انسولین رگولار همراه بوده است (۳۶). در یک مطالعه دیگر تغییر انسولین از نوع مخلوط (۳۰٪ رگولار و ۷۰٪ NPH) به ۵۰٪ رگولار + ۵۰٪ NPH قبل از افطار با کاهش HbA1c و بروز کمتر حملات هیپوگلیسمی توأم بوده است. خصوصیات انسولین‌های موجود در جدول ۳ خلاصه شده است.

بطور کلی رژیم انسولین درمانی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و یا نوع ۲ که اقدام به روزه‌داری می‌نمایند را می‌توان بر اساس توصیه‌های زیر تنظیم نمود:

الف- در بیماران دیابتی نوع ۲ که یک وعده انسولین طولانی اثر مثل انسولین گلاژین را بعنوان انسولین پایه (بازال)، توأم با داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون استفاده می‌کنند، دوز انسولین پایه ۲۰ تا ۳۰ درصد کاهش یافته و بهتر است بهنگام افطار تزریق شود. مقدار انسولین پایه را می‌توان بر اساس میزان قند خون بیمار که روزانه با گلوکومتر اندازه‌گیری می‌کند تنظیم نمود.

ب- در بیماران دیابتی که تحت درمان با انسولین پایه و سریع‌الاث‌ر هستند، مقدار انسولین توتال بیمار معادل ۷۰ درصد مقدار قبل از ماه رمضان کاهش یابد که ۶۰ درصد آن بصورت انسولین گلاژین در اواخر شب و ۴۰ درصد دیگر بصورت انسولین سریع‌الاث‌ر (انسولین آسپارت یا لیسپرو) در دو وعده قبل از سحر و افطار تزریق می‌شود. چنانچه فرد در ساعات بین افطار و سحر تمایل به خوردن میان وعده داشته باشد، می‌توان انسولین سریع‌الاث‌ر قبل از افطار را به انسولین رگولار تغییر داد.

ج- در بیماران دیابتی که تحت درمان با انسولین NPH و رگولار دونوبت در روز هستند، مقدار انسولین توتال بیمار معادل ۸۵ درصد مقدار قبل از ماه رمضان کاهش یابد که بصورت ۷۰ درصد انسولین NPH و ۳۰ درصد انسولین رگولار توأم، در دو نوبت قبل از سحر و قبل از افطار تزریق می‌شود. دوز صبحگاهی قبل از سحر ۵۰ تا ۷۰٪ دوز شامگاهی قبل از افطار مصرف شود.

¹ Lispro

۵- بیمارانی که تحت درمان با انسولین Novomix-30 یا Lansulin 70/30 هستند، می‌توانند ۱۰۰ درصد دوز صبحگاهی قبل از ماه رمضان را پیش از افطار و ۵۰ تا ۷۰ درصد دوز شامگاهی قبل از ماه رمضان را پیش از سحر دریافت نمایند.

جدول ۳ - خصوصیات انسولین های موجود

طول اثر	پیک اثر	شروع اثر	فرآورده
۳ تا ۴ ساعت	۱ تا ۱/۵ ساعت	۵ تا ۱۵ دقیقه	انسولین های سریع اثر: Lispro, Aspart, Glulisine
۶ تا ۸ ساعت	۲ ساعت	۳۰ تا ۶۰ دقیقه	انسولین کوتاه اثر: Human Regular
	۶ تا ۸ ساعت	۲ تا ۴ ساعت	انسولین متوسط اثر: Human NPH
حدود ۲۴ ساعت	بدون پیک	۱/۵ ساعت	انسولین های طولانی اثر: Glargin (Lantus)
حدود ۱۷ ساعت	بدون پیک	۱ ساعت	Detimir
براساس نوع انسولین های مخلوط شده	براساس نوع انسولین های مخلوط شده	براساس نوع انسولین های مخلوط شده	انسولین های مخلوط: Novomix-30 Lansulin 70 / 30

منابع

1. Salti I, Bénard E, Detournay B, et al. EPIDIAR study group. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care* 2004; 27:2306-11.
2. Heber D: Starvation and nutrition therapy; in DeGroot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology* ed 4. Philadelphia, Saunders, 2015, vol 1, pp 642-645.
3. Cahill GF Jr. Starvation in man. *N Engl J Med* 1970; 282:668-75.
4. عزیزی ف، لاریجانی ب، دلشاد ح و همکاران. بیماریهای غدد درون ریز. تهران، انجمن علمی متخصصین غدد درون ریز ایران، چاپ دوم ۱۳۹۴، ص ۳۳۸.
5. Hasselbalch SG, Knudsen GM, Jakobsen J, et al. Blood brain barrier permeability of glucose and ketone bodies during short-term starvation in humans. *Am J Physiol* 1995; 268:E1161-66.
6. Azizi F, Rasouli HA. Serum glucose, bilirubin, calcium, phosphate, protein and albumin concentrations during Ramedan. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran* 1987; 1: 38-41.
7. Scott TG. The effect of Muslim fast of Ramedan on routin laboratory investigation. *King Abdulaziz Med J* 1982, 1:23.
8. Khogheer Y, Suliaman MI, AL-Fayez SF. Ramedan fasting state of control. *Ann Saudi Med* 1987; 7: 5.
9. Davidson. Muslim, Ramedan and diabetes mellitus. *Br Med J* 1979; 2:1511-12.

10. Azizi F. Islamic Fasting and Health. *Ann Nur Metab* 2010;56: 273-82.
11. Bailey CJ, Day C. Hypoglycaemia: a limiting factor. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2010; 10:2-4
12. Hajek P, Myers K, Dhanji AR, et al. Weight change during and after Ramadan fasting. *J Public Health* 2012;34:377-81.
13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998;352:837-53.
14. Aravind SR, Tayeb K, Ismail SB, et al. Hypoglycemia in sulphonylurea- treated subjects with type 2 diabetes undergoing Ramadan fasting: a five-country observational study. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1237-42.
15. Uysal AR, Erdogan MF, Sahin G, et al. Clinical and metabolic effects of fasting in 41 type 2 diabetic patients during Ramadan. *Diabetes Care* 1998;21:2033-34.
16. Laajam MA. Ramadan fasting and non-insulin-dependent diabetes: effect on metabolic control. *East Afr Med J* 1990;67:732-36.
17. Belkhadir J, el-Ghomari H, Klocker N, et al. Muslims with non-insulin-dependent diabetes fasting during Ramadan: treatment with glibenclamide. *Br Med J* 1993; 307:292-5.
18. Katibi IA, Akande AA, Bojuwoye BJ, et al. Blood sugar control among fasting Muslims with type 2 diabetes mellitus in Ilorin. *Niger J Med* 2001;10:132-4.
19. Akhan G, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR. Is there any change in stroke incidence during Ramadan? *Acta Neurol Scand* 2000;101:259-61.
20. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) *JAMA* 1999; 281:2005-12.
21. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, et al. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 395-401.
22. Jain R, Osei K, Kupfer S et al. Long-term safety of pioglitazone versus glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2006; 26:1388-95.
23. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD003639.
24. Mafauzy M. Repaglinide vs glibenclamide treatment of type 2 diabetes during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58:45-53.
25. Belkhadir J, el Ghomari H, Klocker N, et al. Muslims with non-insulin dependent diabetes fasting during Ramadan: treatment with glibenclamide. *Br Med J* 1993; 307:292-5.
26. Anwar A, Azmi K, Hamidon B et al. An open label comparative study of glimepiride versus repaglinide in type 2 diabetes mellitus Muslim subjects during the month of Ramadan. *Med J Malaysia* 2006;61: 28-35.
27. Aravind S, Ismail SB, Balamurugan R et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study. *Current Med Res Opin* 2012; 28:1289-96.
28. Glimepiride in Ramadan (GLIRA) Study Group. The efficacy and safety of glimepiride in the management of type 2 diabetes in Muslim patients during Ramadan. *Diabetes Care* 2005; 28:421-2.
29. van Staa T, Abenham L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol* 1997;50:735-41.

30. Sari R, Balci MK, Akbas SH, Avci B. The effects of diet, sulfonylurea, and repaglinide therapy on clinical and metabolic parameters in type 2 diabetic patients during Ramadan. *Endocr Res* 2004; 30:169–77.
31. Hassanein M, Abdallah K, Schweizer A. A double-blind, randomized trial, including frequent patient–physician contacts and Ramadan-focused advice, assessing vildagliptin and gliclazide in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: the STEADFAST study. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10:319–26.
32. Hassanein M, Hanif W, Malik W, et al. Comparison of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin and the sulphonylurea gliclazide in combination with metformin, in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: results of the VECTOR study. *Curr Med Res Opin* 2011; 27:1367–74.
33. Devendra D, Gohel B, Bravis V, et al. Vildagliptin therapy and hypoglycemia in Muslim type2 diabetes patients during Ramedan. *Int J Clin Pract* 2009; 63:1446-50.
34. Al Sifri S, Basiounny A, Echtay A, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract* 2011; 65:1132–40.
35. Brady EM, Davies MJ, Gray LJ, et al. A randomized controlled trial comparing the GLP-1 receptor agonist liraglutide to a sulphonylurea as add on to metformin in patients with established type 2 diabetes during Ramadan: the Treat 4 Ramadan Trial. *Diab Obes Metab* 2014;16:527–36.
36. Kadiri A, Al-Nakhi A, El-Ghazali S, et al. Treatment of type 1 diabetes with insulin lispro during Ramadan. *Diabetes Metab* 2001;27:482–6.

چاقی

دکتر پروین میرمیران، دکتر فریدون عزیزی، دکتر فرهاد حسین پناه، دکتر مجید ولی زاده

سلول‌های چربی علاوه بر ترشح هورمون‌ها و مواد بیولوژیکی متفاوت، انرژی را به صورت تری‌گلیسرید در بدن ذخیره می‌نمایند تا در مواقع نیاز، انرژی ذخیره شده را به صورت اسیدهای چرب آزاد در اختیار سایر قسمت‌های بدن قرار دهند. با افزایش مصرف مواد غذایی و کاهش فعالیت بدنی، ذخیره انرژی و چربی بدن تحت تاثیر عوامل ژنتیکی، افزایش می‌یابد که منجر به چاقی و عوارض ناشی از آن می‌شود (۱). اگر چه در مجسمه‌های سنگی مربوط به اوایل عصر حجر (حدود ده هزار سال پیش) نیز چاقی وجود داشته است و در نوشته‌های پزشکان یونانی، ابوعلی سینا و سایر پزشکان ایرانی نیز به آن اشاره شده است، در جوامع انسانی اضافه وزن و چاقی به ندرت وجود داشته و پذیرش آن به عنوان یک بیماری فرایندی بسیار طولانی را طی کرده است. به دنبال صنعتی شدن و زندگی ماشینی در قرون اخیر، به تدریج اضافه وزن و چاقی از مشکلات اصلی بهداشتی-درمانی کشورها قلمداد شد و در آغاز هزاره‌ی سوم، همه‌گیری آن در بسیاری از جوامع آغاز گردید (۲، ۳).

تعریف و اهمیت بهداشتی

ارزیابی وضعیت چاقی با اندازه‌گیری میزان ذخایر چربی بدن میسر می‌شود که با روش‌های پیچیده و گران قیمتی چون هیدرودانسیتومتری، پلتیسموگرافی، اندازه‌گیری میزان کلی آب بدن با استفاده از روش رقیق سازی ایزوتوپ^۱، جذب انرژی دوگانه اشعه ایکس^۲ (DXA) و ایمپدانس بیوالکتریک^۳ انجام می‌شود. ارزیابی توزیع چربی در بدن با روش‌های سونوگرافی، تصویر برداری از طریق سی تی اسکن و تصویر برداری رزونانس مغناطیسی نیز امکان پذیر است. در تحقیقات اپیدمیولوژیک، بیشتر از شاخص نمایه توده بدنی^۴ (BMI) که حاصل تقسیم وزن به کیلوگرم بر قد به متر مربع می‌باشد، به دلیل سادگی و کم هزینه بودن آن استفاده می‌شود. در بزرگسالان، BMI ۱۸-۲۴/۹ بر قد به متر مربع را حد مطلوب، ۲۵-۲۹/۹ را اضافه وزن و مساوی یا بیشتر از ۳۰، چاق در نظر گرفته می‌شود (۱، ۳). در جوامع آسیایی، حد کمتری از BMI به عنوان معیار چاقی و اضافه وزن در نظر گرفته می‌شود که به دلیل وجود میزان بیشتر چربی در ترکیب بدن در این جمعیت است (۲، ۴، ۵). در کودکان و نوجوانان بر اساس توصیه مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها^۵ (CDC) وضعیت BMI با استفاده از نمودار رشد بر حسب سن و جنس تعیین می‌گردد. BMI مساوی یا بالاتر از صدک ۹۵، "اضافه وزن" و صدک ۸۵-۹۵ "در معرض خطر اضافه

¹ Isotope Dilution

² Dual Energy X-ray Absorptiometry

³ Bioelectrical Impedance

⁴ Body Mass Index (BMI)

⁵ Center for Disease Control and Prevention in US

وزن" در نظر گرفته می‌شود (۲) (جدول ۱). هم چنین IOTF^۱ معیار دیگری را جهت تعیین حد مرزی BMI برای تعریف اضافه وزن و چاقی در کودکان و نوجوانان پیشنهاد نموده است (۶). چاقی شکمی علاوه بر چاقی عمومی، یک عامل مستقل پیش‌بینی کننده پیامدهای قلبی-عروقی است که با تعیین اندازه دور کمر، اندازه دور باسن، نسبت دور کمر به دور باسن یا نسبت دور کمر به قد ارزیابی می‌گردد. حدود مرزی شاخص‌های تن‌سنجی فوق برای تعریف چاقی شکمی بر حسب جنس در جوامع مختلف، متفاوت است (۱)، شایع ترین معیار تعیین چاقی شکمی، اندازه دور کمر است و حد مرزی توصیه شده برای نژادها و ملیت های مختلف مقادیر متفاوتی است. درکانادا، ایالات متحده آمریکا و اروپا برای مردان و زنان به ترتیب اندازه دور کمر مساوی یا بیشتر از ۱۰۲ و ۸۸ سانتی متر، درآفریقا، قفقاز و خاور میانه به ترتیب ۹۴ و ۸۰ سانتی متر، در آسیا، آمریکای جنوبی و مرکزی ۹۰ و ۸۰ سانتی متر، در چین ۸۵ و ۸۰ سانتی متر و در ژاپن ۸۵ و ۹۰ سانتی متر، به عنوان چاقی شکمی در نظر گرفته می‌شود (۷). بر اساس اولین گزارش از کمیته کشوری چاقی ایران که با حضور متخصصین ذیربط در ماه می ۲۰۱۰ منتشر گردید، حد مرزی اندازه دور کمر برای تعیین چاقی شکمی در افراد بالای ۳۰ سال در هر دو جنس معادل و بیش از ۹۰ سانتی متر برای شناسایی افراد در معرض خطر برای همراهی با عوامل خطر قلبی-عروقی و ۹۵ سانتی متر برای شناسایی افراد پر خطر برای ایجاد پیامدهای قلبی-عروقی در نظر گرفته شد (۸).

جدول ۱- تقسیم بندی چاقی بر اساس BMI در کودکان و بزرگسالان

کودکان و نوجوانان (سن > ۱۸ سال)		بزرگسالان (سن ≤ ۱۸ سال)	
گروه بندی	BMI	گروه بندی	BMI
کم‌وزنی	صدک کمتر از ۵	کم‌وزنی	کمتر از ۱۸/۵
وزن طبیعی	صدک ۵-۸۵	وزن طبیعی	۱۸/۵-۲۴/۹
در معرض خطر اضافه وزن	صدک ۸۵-۹۵	اضافه وزن	۲۵-۲۹/۹
اضافه وزن	صدک بیشتر مساوی ۹۵	چاقی	بیشتر مساوی ۳۰

سبب شناسی

چاقی ناشی از یک تعامل پیچیده میان عوامل ژنتیکی، محیطی و رفتاری است با این وجود، سهم هر یک از این عوامل به روشنی مشخص نیست. به نظر می‌رسد که عوامل محیطی شامل مصرف غذاهای پرکالری و زندگی کم تحرک مهمترین عامل اپیدمی چاقی در دهه‌های اخیر باشد (۹، ۱۰). عوامل محیطی دیگر نیز مانند محرومیت از خواب در افزایش شیوع چاقی موثرند (۱۱، ۱۲). عوامل ژنتیکی نیز در بروز چاقی نقش دارند، دوقلوهای همسانی که در محیط‌های متفاوت رشد کرده‌اند شاخص توده بدنی مشابهی داشته‌اند درحالی‌که این تشابه در دوقلوهای

¹ International Obesity Task Force

غیرهمسان کمتر مشاهده می‌شود. با این وجود به نظر می‌رسد که عوامل ژنتیکی در انسان فقط حدود ۴۰٪ در تعیین شاخص توده بدنی نقش داشته باشد. تغییر در عوامل محیطی با افزایش انرژی دریافتی و کاهش فعالیت بدنی منجر به افزایش بارز چاقی از سال ۱۹۸۰ شده است. بی‌تردید پاسخ به رژیم غذایی خاص و در دسترس بودن غذاها تحت تاثیر ژنها دارد. در اکثر موارد این زمینه ژنتیک، چند ژنی است و شواهد زیادی نشان می‌دهند که واریانت های شایع ژنتیکی یا پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP)^۱ ممکن است نقش مهمی در اپیدمی چاقی بازی کند. این SNP ها اثرات متوسطی در حساسیت افراد به چاقی دارند اما به دلیل تناوب زیاد، می‌توانند کمک زیادی به چاقی در سطح جوامع داشته باشند (۱۳). در موارد نادر جهش ژن منفرد باعث انواعی از چاقی تک ژنی خواهد شد (۱۴). عوامل فرهنگی نیز در ابتلا به چاقی اثرگذارند بطوریکه در جوامع صنعتی چاقی بیشتر در افراد فقیر دیده می‌شود در حالیکه در کشورهای توسعه نیافته چاقی در افراد ثروتمند، بیشتر است.

چاقی می‌تواند به دلیل ابتلا به برخی بیماری‌های غدد درون ریز مانند سندرم کوشینگ، کم‌کاری غده تیروئید و اختلالات هیپوتالاموس نیز ایجاد شود که البته موارد کمی از علل چاقی را تشکیل می‌دهند. باید دانست که میزان کم‌کاری تیروئید در افراد چاق بیشتر از افراد با وزن طبیعی نیست (۱۵). در کم‌کاری شدید تیروئید، می‌گردد و تجمع موکوپولی ساکاریدها دلیل اصلی افزایش وزن است که منجر به افزایش وزنی در حد خفیف تا متوسط (نه شدید) می‌شود (۱۶-۲۰). مصرف برخی داروها مانند فنوتیازین‌ها، داروهای ضد افسردگی، ضد صرع، و استروئیدها نیز می‌توانند منجر به افزایش وزن شوند.

اپیدمیولوژی توصیفی و تحلیلی در دنیا

چاقی، یکی از مهم‌ترین مشکلات سلامتی است که درصد قابل توجهی از افراد در کل با آن روبه‌رو هستند. براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، در سال ۲۰۱۴ میلادی بیش از ۱/۹ میلیارد نفر از جمعیت بزرگسال مساوی یا بیشتر از ۱۸ سال در جهان دارای اضافه وزن بوده و از این تعداد ۶۰۰ میلیون نفر چاق هستند (۱). شیوع چاقی در فاصله سالهای ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۴ بیش از دو برابر افزایش پیدا کرده است. در همین راستا مطالعه‌ی انجام شده در ۲۸ کشور جهان که حداقل دو گزارش اپیدمیولوژیک ملی داشته اند، حاکی از روند رو به رشد چاقی در اکثر آنها می‌باشد (۲۱). هر چند به نظر می‌رسد این روند رو به رشد در ایالات متحده امریکا در حال توقف باشد. بر اساس مطالعه NHANES در طی سالهای ۲۰۰۹-۲۰۱۰ میلادی، شیوع چاقی در مردان و زنان بزرگسال به ترتیب ۳۵/۵٪ و ۳۵/۸٪ می‌باشد که تغییر قابل توجهی در مقایسه با گزارشات سالهای ۲۰۰۸-۲۰۰۳ میلادی (شیوع در مردان و زنان به ترتیب ۳۲/۲ و ۳۵/۵٪) نشان نمی‌دهد (۲۲). با این وجود، به نظر می‌رسد در کشورهای اروپایی این روند همچنان رو به افزایش باشد (۲۳). متأسفانه در کشورهای در حال توسعه به دلیل بروز تغییرات زیادی که اخیراً در الگوی زندگی متعاقب توسعه شهر نشینی رخ داده، در مقایسه با کشورهای توسعه یافته شاهد روند رشد سریعتر شیوع چاقی می‌باشیم (۱، ۲۱). بطوریکه در بیست سال اخیر شیوع چاقی در این کشورها سه برابر گردیده است و

¹Single-nucleotide polymorphisms

بالترین میزان در منطقه خاور میانه، آسیای جنوب شرقی، جزایر اقیانوس آرام و چین مشاهده می شود (۲۴).

اپیدمیولوژی چاقی در ایران

خوشبختانه مطالعات متعددی در سطح ملی و منطقه ای در دو دهه اخیر در کشور انجام شده است. در مطالعه کشوری جانقربانی و همکاران در طی سالهای ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۵ میلادی، نزدیک به نیمی از جمعیت ۶۵-۱۵ ساله ایرانی مبتلا به اضافه وزن (۴۲/۸٪ مردان و ۵۷٪ زنان) و ۱۱/۱٪ مردان و ۲۵/۲٪ زنان چاق بودند (۲۵). شیوع چاقی و اضافه وزن در ساکنین شهرها بیش از روستاها بود (۲۶). در فاز یک مطالعه قند و لیپید تهران (۲۰۰۱-۱۹۹۸ میلادی) از ۸۶۴۲ فرد ۷۰-۲۰ ساله تهرانی، شیوع اضافه وزن و چاقی به ترتیب ۴۰٪ (۴۲/۴٪ مردان و ۳۸/۳٪ زنان) و ۲۳٪ (۱۴/۶٪ مردان و ۲۴/۶٪ زنان) بود (۲۷). در مطالعه کوهورت گلستان، میزان اضافه وزن و چاقی در سالهای ۲۰۰۲-۲۰۰۵ میلادی به ترتیب ۶۲/۲٪ (۵۴/۹٪ مردان و ۶۹/۷٪ زنان) و ۲۸٪ (۱۷٪ مردان و ۳۶/۶٪ زنان) بوده است (۲۸). بر اساس یک مرور نظام مند متشکل از ۱۹۳ مطالعه (۸۵ مطالعه در بزرگسالان و ۱۰۷ مطالعه در کودکان و نوجوانان) که در فاصله ژانویه ۲۰۰۵ تا ژانویه ۲۰۱۴ به چاپ رسیده بودند، شیوع اضافه وزن و چاقی در بزرگسالان ایرانی به ترتیب بین ۲۷-۳۸/۵٪ و ۱۲/۶-۲۵/۹٪ گزارش شده است. در کودکان و نوجوانان شیوع اضافه وزن ۵-۱۳/۵٪ و چاقی ۳/۲-۱۱/۹٪ بوده است (۲۹).

روند چاقی در ایران همانند سایر کشورهای منطقه خاور میانه رو به افزایش است. استقامتی و همکاران در یک مطالعه کشوری، روند ۸ ساله میزان شیوع چاقی و اضافه وزن در ایرانیان ۶۴-۱۸ ساله را در بین سالهای ۲۰۰۷-۱۹۹۹ میلادی طی سه مرحله، گزارش کرده اند (۳۰). در این مطالعه در طی این ۸ سال (از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۷ میلادی) چاقی ۸/۷٪ (از ۱۳/۶٪ به ۲۲/۳٪) و اضافه وزن ۴/۱٪ (از ۳۲/۲٪ به ۳۶/۳٪) رشد کرده است. این مسئله هم در ساکنین شهر و هم روستا مشاهده شده است. تعداد ایرانیان چاق از ۲/۵ میلیون نفر در سال ۱۹۹۹ به ۷ میلیون نفر در سال ۲۰۰۷ رسیده است (بیش از ۲/۵ برابر) و افراد مبتلا به اضافه وزن در طی مطالعه از ۶/۹ میلیون نفر به ۱۱/۴ میلیون نفر افزایش یافته است (۱/۶ برابر). (۳۰). یک پیگیری ۱۰ ساله (از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۱۱) در جمعیت بزرگسال تهرانی، حاکی از روند رو به رشد چاقی در هر دو جنس می باشد. براساس این گزارش شیوع چاقی از ۲۳٪ در ابتدا به ۳۴٪ در انتهای پیگیری افزایش یافته بود (۳۱).

براساس تنها مطالعه ای که میزان بروز چاقی را در ایران گزارش نموده است، در جمعیت شهری تهران بروز تجمعی معادل ۳۱/۳٪ (۳۸/۱٪ در زنان و ۲۳/۴٪ در مردان) پس از میانه ۸ سال پیگیری گزارش گردیده است و نرخ بروز چاقی در هر ۱۰۰۰ نفر سال پیگیری معادل ۲۵/۹ (۳۳/۶٪ در زنان و ۱۸٪ در مردان) می باشد. بالاترین میزان بروز در مردان در دهه سوم و در زنان در دهه پنجم زندگی روی داده است (۳۲).

با توجه به عدم یکسانی در تعریف چاقی شکمی، شیوع آن در مطالعات مختلف بسیار متغیر گزارش شده است. شیوع چاقی شکمی در بزرگسالان تهرانی در فاز اول مطالعه قند و لیپید تهران با استفاده از حد مرزی ۰/۸۶ و ۰/۷۸ برای نسبت دور کمر به دور باسن در مردان و زنان، ۷۴٪ و ۹۳٪ گزارش گردید (۳۳). البته با توجه به درصد بالای شیوع چاقی شکمی به خصوص در زنان در این مطالعه، به نظر می رسد که حدود مرزی فوق برای جامعه

شهری تهران مناسب نمی باشد. در مطالعات بعدی که حدود مرزی دیگری را جهت تعریف چاقی شکمی انتخاب کرده اند، نتایج بسیار متفاوت می باشد. در سومین مطالعه کشوری برای بررسی عوامل خطر بیماری‌های غیرواگیر در سال ۲۰۰۷ میلادی از ۳۰۲۴ فرد ۶۴-۲۵ ساله مناطق شهری و روستایی از ۳۰ استان کشور، حد مرزی دور کمر برای تعیین چاقی شکمی در جمعیت ایرانی ۸۹ و ۹۱ سانتی متر برای مردان و زنان تعیین گردید و بر اساس این معیار، چاقی شکمی در ۵۴/۹٪ ایرانیان (۳۸/۹٪ مردان و ۷۱/۹٪ زنان) گزارش شد (۳۴). شیوع چاقی شکمی در زنان ایرانی بسیار شایع تر از مردان است بطوری که در یک بررسی کشوری شیوع چاقی شکمی در زنان ۵۴/۵٪ و در مردان ۱۲/۹٪ گزارش شده است (۲۵). به نظر می رسد که روند چاقی شکمی در مردان در مقایسه با زنان شتاب بیشتری دارد بطوری که در مطالعه قند و لیپید تهران در فاز اول (سالهای ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۱ میلادی) شیوع چاقی شکمی در مردان تهرانی ۳۶/۵٪ بود که در فاز دوم (سالهای ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۵ میلادی) و فاز سوم (۲۰۰۶ تا ۲۰۰۸ میلادی) به ترتیب به ۵۷/۲٪ و ۶۳/۳٪ افزایش یافت و این در حالی است که در همین مدت چاقی شکمی در زنان رشد زیادی نداشته و به ترتیب ۷۶/۷٪ و ۸۳/۸٪ و ۸۳/۸٪ گزارش شده است (۳۵).

افزایش اضافه وزن و چاقی در کودکان و نوجوانان ایرانی همگام با سایر کشورهای در حال توسعه در حال تبدیل به یکی از معضلات بهداشتی جامعه می باشد. در مطالعه کشوری کاسپین IV (۲۰۱۲-۲۰۱۱) که بر روی ۱۳۴۸۶ کودک و نوجوان ایرانی با میانگین سنی ۱۲/۵۴ سال در ۳۰ استان کشور در مناطق شهری و روستایی انجام شده، شیوع چاقی معادل ۱۱/۸۹٪ (۱۳/۵۸٪ در پسران و ۱۰/۱۵٪ در دختران) و شیوع اضافه وزن معادل ۱۹/۱۲٪ (۲۰/۴۱٪ در پسران و ۱۷/۷۹٪ در دختران) گزارش شده است (۳۶). این مقادیر در مقایسه با نتایج مطالعه کاسپین I (۲۰۰۳-۲۰۰۴) که میزان اضافه وزن و چاقی را به ترتیب معادل ۱۰/۱٪ و چاقی ۴/۸٪ گزارش کرده بود، حاکی از روند صعودی چاقی و اضافه وزن در این گروه سنی در کشور می باشد (۳۷). شیوع چاقی و اضافه وزن در کودکان و نوجوانان ۱۷-۱۱ ساله تهرانی در سالهای ۲۰۰۴-۲۰۰۵ میلادی به ترتیب ۷/۱٪ و ۱۷/۹٪ گزارش شده است (۳۸). روند چاقی در شهر تهران همانند الگوی کشوری است بطوری که در مطالعه قند و لیپید تهران با استفاده از نتایج فاز های I و II و III (۲۰۰۸-۱۹۹۹)، شیوع چاقی در هر دو جنس افزایش یافته ولی شیوع چاقی شکمی تنها در پسران افزایش داشته است (۳۹). این شیوع بالا بدون عارضه نخواهد بود و افزایش فشار خون (۴۰). و سندرم متابولیک (۴۱) در کودکان و نوجوانان چاق بیشتر از همسالان با وزن طبیعی، گزارش شده است.

در مستندات ملی، میزان چاقی تا ۶۰ سالگی با افزایش سن، روند افزایشی و بعد از این سن، از سرعت آن کاسته می شود (۲۵، ۳۵) هم چنین با میزان تحصیلات (۴۲) و میزان فعالیت بدنی (۴۳، ۴۴) رابطه عکس و با وزن هنگام تولد (۴۳) وضعیت اقتصادی (۴۲) تعداد فرزندان (۴۵) و دریافت چربی روزانه (۴۶) رابطه مستقیم دارد. بعلاوه چاقی در افراد غیر سیگاری، بیکار، متاهل و ساکن در شهر بیشتر گزارش شده است (۴۵، ۴۷، ۴۸).

مسلماً میزان بالای چاقی و چاقی شکمی در ایران باعث افزایش عوارض ناشی از آن و بروز مرگ زودرس خواهد شد. در جریان مطالعه قند و لیپید تهران، در طول ۳/۶ سال پیگیری، در افراد با اضافه وزن و چاقی در مقایسه با افراد با وزن طبیعی، نسبت شانس تعدیل شده برای بروز دیابت به ترتیب معادل ۱/۷۶ (با فاصله اطمینان ۹۵٪:

۳/۵۴ و (۱/۰۷-۲/۸۹) (با فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲/۱۶-۵/۷۹) بوده است. بعلاوه، خطر منتسب به جمعیت برای بروز دیابت برای افراد با اضافه وزن و چاق به ترتیب معادل ۲۳/۳ و ۳۷/۱٪ می باشد (۴۹). علاوه بر این، در جریان همین مطالعه، نقش مستقل چاقی شکمی در بروز دیابت به اثبات رسیده است (۵۰). مضاف بر اینکه ارتباط افزایش BMI و شیوع بیماری های مزمن کلیه در بزرگسالان تهرانی نشان می دهد که نسبت شانس این گونه بیماری ها در افراد با اضافه وزن و چاقی به ترتیب ۱/۵ (با فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۳-۱/۸) و ۱/۶ (با فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۳-۲/۰) می باشد و نسبت شانس شیوع بیماری های مزمن کلیه در حضور چاقی شکمی ۱/۲ (با فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۴-۱/۱) است (۵۱). در نهایت، در یک مطالعه کوهورت در جمعیت شهری تهران با مدت پیگیری بیش از ۷ سال، افزایش شاخص های چاقی مرکزی در هر دو جنس و افزایش BMI تنها در مردان با بروز پیامدهای قلبی-عروقی و مرگ ناشی از آن همراه بوده است (۵۲). چاقی از طریق ایجاد پرفشاری خون، دیابت و کلسترول خون بر روی پیامدهای قلبی-عروقی اثر می گذارد (۵۳).

رهنمودهای بالینی

مراقبت از افرادی که اضافه وزن دارند یا چاق هستند، شامل دو مرحله است: ارزیابی و درمان. ارزیابی به معنای تعیین درجه ی افزایش وزن و عوامل خطر است. درمان شامل کاهش وزن بدن و نیز کنترل عوامل خطر همراه می باشد. درارتباط با ارزیابی اخذ شرح حال دقیق، معاینه فیزیکی، آزمون های آزمایشگاهی مناسب، بررسی عوامل خطر ساز همراه و بررسی وضعیت روانشناختی بسیار مهم می باشد. این بررسی ها به منظور رسیدن به اهداف زیر می باشد:

۱. تعیین درجه چاقی، تعیین میزان خطر تهدید کننده سلامت در فرد چاق
۲. تشخیص عوامل روانشناختی موثر بر چاقی
۳. شناخت دیگر عوامل مداخله موثر بر چاقی مانند توارث، یا اختلالات نورولوژیک
۴. شناسایی اختلالات غدد مترشحه داخلی مانند مقاومت به انسولین یا هیپرآندروژنیسم
۵. تعیین مناسب ترین استراتژی کنترل وزن

شرح حال دقیق و کامل با توجه ویژه به برخی اختلالات همراه^۱، الزامی است. در معاینه فیزیکی توجه به مراحل زیر توصیه می گردد:

۱. قد، وزن و دور کمر اندازه گیری شود و BMI محاسبه گردد.
۲. فشار خون بیمار با روش استاندارد دقیقاً اندازه گیری شود.
۳. شکم از لحاظ بررسی توده احتمالی و سمع بروئی^۲ معاینه گردد.
۴. نبض های محیطی لمس گردد و شریان کاروتید سمع شود.
۵. تیروئید بیمار از لحاظ اندازه و قوام معاینه گردد.

^۱ Co-morbidity

^۲ Bruit

۶. در صورت شک به افزایش فشار داخل مغز، معاینه ته چشم انجام گردد.
 ۷. پوست بیمار مشاهده و یافته‌های غیرطبیعی همچون نازکی پوست، پرخونی و استریا ثبت گردد.
 ۸. قدرت عضلانی پروکسیمال ارزیابی شود.
 ۹. آزمایشات بالینی شامل قند خون ناشتا، پروفایل چربی و تست های عملکرد کبدی بررسی گردد. در موارد مشکوک به کم کاری تیروئید آزمون‌های TSH و Free T4 و در موارد مشکوک به سندروم کوشینگ در بیماران سرپایی، آزمون سرکوب شبانه با دکزامتازون توصیه می گردد.
- وجود ضایعات پوستی به همراهی ضعف عضلانی می تواند به دلیل ابتلا به سندروم کوشینگ، و وجود هیرسوتیسم و آکانتوزیس نیگریکانسمی تواند به دلیل ابتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک باشد. همچنین وجود هیپوگنادیسم، ممکن است نشان دهنده اختلالات دیسمورفیک ژنتیکی باشد.

پیشگیری سطح اول

چاقی یک بیماری مزمن، پیچیده و ناشی از عوامل متعدد است که از تعامل عوامل ارثی و محیطی حاصل می شود. عوامل متعدد اجتماعی، رفتاری، فرهنگی، فیزیولوژیک، متابولیک، و ژنتیک در ابتلا به چاقی نقش دارند (۵۳، ۵۴). در تعلیم ادیان به ویژه دین مقدس اسلام به تعادل در مصرف مواد غذایی توصیه شده که نمونه‌ی بارز آن در این حکایت افصح المتکلمین سعدی شیرازی آورده شده است:

«یکی از ملوک عجم، طبیبی حاذق به خدمت حضرت مصطفی (ص)، فرستاد. سالی در دیار عرب بود و کسی تجربه پیش او نیاورد، و معالجه از وی در نخواست. پیش پیغمبر آمد، و گله کرد که مرین بنده را برای معالجت اصحاب فرستاده اند، و درین مدت کسی التفاتی نکرد تا خدمتی که بر بنده معین است به جای آورد. رسول (ص) گفت: این طایفه را طریقتی است که تا اشتها غالب نشود نخورند، و هنوز اشتها باقی بود که دست از طعام بدارند. حکیم گفت: این است موجب تندرستی. زمین ببوسید و برفت.»

پیشگیری افراد سالم از ابتلا به بیماری چاقی بسیار پیچیده است. آنچه مسلم است، تغییر در شیوه‌ی زندگی مهمترین عامل برای پیشگیری است. با این حال با توجه به استعداد ژنتیکی که تأثیر عمده‌ای در عوامل محیطی و نحوه‌ی مصرف غذا دارد، این روش نیز با محدودیت‌هایی همراه است. شهرنشینی، کاهش فعالیت بدنی، افزایش دریافت غذاهای پرکالری و چربی زیاد از عوامل عمده‌ی چاقی در جوامع کنونی است. به هر جهت همان‌گونه که دیده شد، حتی در روستاهای ایران نیز اضافه وزن و چاقی با شیوع قابل توجهی وجود دارد. و در دهه‌ی اخیر افزایش قابل توجهی در چاقی در کودکان، نوجوانان، و بزرگسالان و شیوع فزاینده‌ای در چاقی شکمی دیده شده است. بنابراین آموزش‌های عمومی در مورد تغییر در شیوه‌ی زندگی منحصر به شهرنشینان نمی شود و روستاییان را نیز شامل می گردد. نقش بهورزان در روستاها و داوطلبان در شهرها به همراه پرسنل مراکز بهداشتی در آموزش جامعه حایز اهمیت است. برای تحقق این امر باید به نحو مطلوب تر و گسترده‌تری از کارشناسان تغذیه در شبکه‌ی بهداشتی - درمانی استفاده نمود و برنامه‌ی کشوری منسجمی برای اصلاح شیوه‌ی زندگی جامعه ایرانی برنامه‌ریزی کرد.

پیشگیری سطح دوم

اتفاق نظر کمی در مورد برنامه ریزی برای کاهش وزن وجود دارد. برنامه ریزی جهت کنترل وزن^۱ شامل بخش های زیر می باشد:

- پیشگیری اولیه شامل پیشگیری از افزایش وزن در افراد بالغ به خصوص افرادی که سابقه خانوادگی چاقی، اختلالات متعاقب چاقی و یا عوامل زودرس در ایجاد سندروم متابولیک (افزایش فشار خون، دیس لیپیدمی، و اختلال در تحمل گلوکز) را دارند.
- برنامه کاهش وزن در افراد دارای افزایش وزن
- برنامه حفظ وزن در کوتاه مدت که در واقع پیشگیری ثانویه از بازگشت وزن متعاقب برنامه کاهش وزن می باشد.
- برنامه حفظ وزن در بلند مدت که حفظ وزن به دست آمده برای مدت حداقل دو سال پس از یک دوره کاهش وزن می باشد.
- کنترل اثر عوامل خطرزا شامل مصرف دخانیات، عدم فعالیت بدنی، تغذیه نامناسب

رسیدن به وزن ایده آل

در برنامه کاهش وزن باید میزان کاهش وزن تعیین شده، منطقی و قابل دسترسی باشد. پس از تعیین مقدار اضافه وزن، برنامه ریزی جهت کاهش وزن باید تدریجی باشد. برای اکثر افراد چاق یک کاهش حدود ۱۰٪ درصد وزن اولیه به نظر مناسب و قابل دسترس می باشد. پس از رسیدن به هدف اولیه، اقدام برای ادامه کاهش با برنامه جدیدتر براساس BMI و شرایط جدید در نظر گرفته می شود. منطقی ترین برنامه زمانی برای رسیدن به این هدف ۶ ماه می باشد که متناسب با میزان BMI، محدودیت کالری متفاوتی در نظر گرفته می شود.

برنامه حفظ وزن

پس از ۶ ماه معمولاً روند کاهش وزن به دلیل کاهش میزان متابولیسم پایه بسیار کندتر شده و تقریباً ثابت می گردد. وزن از دست رفته معمولاً بلافاصله پس از کنار گذاشتن برنامه کاهش وزن (محدودیت در دریافت کالری، رفتار درمانی و فعالیت بدنی) برگشت پذیر است بویژه زمانی که روند کاهش وزن بسیار سریع تر از روند استاندارد اتفاق افتاده باشد. بنابراین حفظ وزن پس از ۶ ماه از اهمیت خاصی برخوردار است. در افرادی که قابلیت و توانایی ادامه کاهش وزن را ندارند، حفظ وزن جدید نیز می تواند نتیجه ای مطلوب باشد.

¹ Weight Management

درمان

رژیم درمانی

رژیم درمانی به صورت محدودیت در کالری دریافتی می باشد که با توجه به میزان BMI، تعیین وضعیت خطر و خصوصیات بیمار به صورت منحصر به فرد و توسط متخصصین تغذیه تنظیم می گردد. دو نوع محدودیت کالری در درمان چاقی استفاده می شود که به صورت رژیم با کالری کم^۱ (LCD) و رژیم با کالری بسیار کم^۲ (VLCD) تقسیم بندی شده است. در این میان، رژیم LCD رایج تر بوده و در درمان اکثر افراد به خوبی قابل اجرا است. اگرچه میزان کالری در رژیم LCD اغلب بین ۸۰۰ کیلوکالری تا ۱۲۰۰ کیلوکالری در زنان و ۱۵۰۰ کیلوکالری در مردان در نظر گرفته می شود ولی محاسبه میزان کالری روزانه به صورت فردی صورت می گیرد. با کاهش انرژی دریافتی به میزان ۵۰۰ کیلو کالری در روز، می توان به کاهش وزنی معادل نیم کیلوگرم در هفته یا ۲ کیلوگرم در ماه دست یافت. به این ترتیب می توان با کاهش ۵۰۰-۳۰۰ کیلوکالری در روز در یک فرد چاق به کاهش وزنی معادل ۰/۵ تا ۱/۴ کیلوگرم در هفته و کاهش وزنی معادل ۱۰٪ در طی ۶ ماه رسید. در بسیاری از افراد با چاقی شدیدتر (BMI بیش از ۳۵ kg/m²) کاهش به میزان ۵۰۰-۱۰۰۰ کیلوگرم کالری در روز و کاهش وزن حدود نیم تا یک کیلوگرم در هفته موجب کاهش ۱۰ درصد از وزن اولیه پس از ۶ ماه می گردد(۵۵).

رژیم کم کالری مطابق با راهنمای برنامه ملی آموزش کاهش کلسترول^۳ تنظیم می گردد(۵۶). میزان چربی دریافتی در این رژیم غذایی کمتر از ۳۰٪ کل کالری دریافتی است و کاهش مصرف چربی های اشباع توصیه می گردد. کاهش درصد مصرف چربی به تنهایی نمی تواند وزن را کاهش دهد مگر آن که کل کالری دریافتی نیز همزمان کاهش یابد. کاهش مصرف چربی همگام با کاهش مصرف کربوهیدرات عموماً قادر به کاهش مورد نیاز کالری جهت رسیدن به کاهش وزن مورد نظر خواهد شد. هر قدر رژیم غذایی تنظیم شده به عادات غذایی فرد نزدیک تر باشد و تعادل بیشتری داشته باشد، همکاری بیمار نیز با درمانگر بیشتر می گردد و احتمال عدم پیروی از رژیم غذایی کاهش می یابد. رژیم VLCD که بصورت محدودیت کالری دریافتی به میزان کمتر از ۸۰۰ کیلوکالری می باشد در افرادی توصیه می شود که خطر عوارض چاقی در آنها بالا است. افراد تحت درمان با رژیم VLCD احتیاج به بستری شدن و مراقبت خاص دارند.

فعالیت بدنی

افزایش فعالیت بدنی یکی از ارکان مهم کاهش وزن و درمان چاقی می باشد(۵۷). اگرچه اثر بخشی آن نسبت به محدودیت دریافت کالری از کمتر است ولی نقش مهمی در حفظ و ثبات وزن از دست رفته دارد. نقش مهمتری که فعالیت فیزیکی نسبت به کاهش وزن دارد، کاهش خطر ابتلا به عوارض قلبی-عروقی و دیابت است. در اکثر افراد

¹ Low Calorie Diet

² Very Low Calorie Diet

³ National Cholesterol Education Program

چاق ورزش باید ابتدا با فعالیت های ملایم و به میزان کم شروع شود و شدت و مدت آن به آرامی افزایش یابد. فعالیت بدنی می تواند یک بار در روز و یا به فواصل در طول روز انجام پذیرد (حداقل زمان لازم برای شروع شکست سلول های چربی ۳۰ دقیقه می باشد). بیمار می تواند پیاده روی را با سه بار در هفته و هر بار نیم ساعت شروع کرده و سپس آن را به ۴۵ دقیقه قدم زدن با سرعت بیشتر و ۵ روز در هفته برساند. کلیه افراد باید این میزان فعالیت را بصورت روزانه و با شدت متوسط تا شدید انجام دهند. یک چنین روشی را می توان با انواع دیگر فعالیت فیزیکی انجام داد، ولی پیاده روی ساده ترین و قابل دسترس ترین فعالیت فیزیکی می باشد که در هر گروه سنی قابل انجام است. از طرف دیگر بیماران باید به انجام فعالیت های دیگری مانند استفاده از پلکان به جای آسانسور، استفاده کمتر از اتومبیل یا دیگر وسایط نقلیه، انجام کارهای تفریحی در منزل مانند باغبانی و غیره تشویق شوند. ورزش های رقابتی مانند تنیس و یا والیبال در صورتی که منجر به صدمات فیزیکی یا جرح نشوند، می توانند علاوه بر مصرف انرژی منجر به تقویت روحیه نیز گردند. کاهش ساعات بی تحرکی، بخش دیگری از اقدامات درمانی است.

رفتار درمانی

آموزش مواردی مانند فراهم آوردن شرایطی برای غلبه بر موانع احتمالی پیش رو، آموزش اهمیت همکاری بیمار در انجام رژیم درمانی و افزایش فعالیت فیزیکی از اهداف این بخش از درمان می باشد. این بخش شامل پایش عادات غذایی و فعالیت فیزیکی توسط خود بیمار، شناخت و کنترل عوامل استرس زا، شناخت و کنترل عواملی که در شروع پرخوری و کاهش فعالیت بدنی (مانند تعطیلات) دخالت دارند، کنترل و حل مشکلاتی که در طول درمان پیش می آید، تشویق پس از برداشتن یک گام مثبت و حمایت اجتماعی از بیمار می باشد (۵۸). این نکات ثبت شده باید در ویزیت های بعدی مورد بررسی قرار گیرد.

درمان ترکیبی

موفق ترین درمان برای کاهش وزن و نگهداری آن، توأم کردن رفتار درمانی، رژیم درمانی، و افزایش فعالیت بدنی است. قبل از آنکه هر گونه تصمیمی برای دارو درمانی گرفته شود، باید اثربخشی این مجموعه ی درمانی دست کم برای ۶ ماه بررسی گردد.

دارو درمانی

داروی مناسب، دارویی است که علاوه بر موثر بودن در کاهش وزن، ایمن نیز باشد. اغلب بیماران بعد از قطع دارو مجدداً به وزن قبلی بر می گردند. دارو درمانی به تنهایی و با اهداف زیبایی به هیچ وجه توصیه نمی شود. این روش درمانی به صورت اختصاصی و در افرادی خاص کاربرد دارد (۵۸). تصمیم گیری برای استفاده از داروها باید در صورت عدم موفقیت رژیم غذایی و افزایش فعالیت فیزیکی در کاهش وزن پس از ۶ ماه صورت گیرد. داروهایی که بی ضرر بودن آن در بلند مدت اثبات شده، به همراه رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی و رفتار درمانی در افرادی

که BMI آنها بیش از 30 kg/m^2 بوده یا BMI بیش از 27 kg/m^2 داشته و واجد یکی از عوامل خطر (افزایش فشار خون، بیماری عروق کرونر، دیابت نوع ۲ و آپنه هنگام خواب) می باشند، قابل استفاده است. اثرات نسبی مثبت این داروها پس از قطع دارو در مدت کوتاهی از بین رفته و بیمار به وزن قبلی باز می‌گردد. با توجه به موارد فوق و همچنین قیمت بالای دارو و دسترسی نامناسب در کشور، مصرف این داروها بصورت عام توصیه نمی‌شود. تنها داروی در دسترس در کشور که اثربخشی و ایمنی آن اثبات شده اورلیستات^۱ است.

درمان جراحی

درمان جراحی در تعداد معدودی از بیماران که دچار چاقی و خطر بالا (افراد با BMI بالاتر از 40 kg/m^2 یا بالای 35 kg/m^2 به همراه عوامل خطر) هستند، قابل اجرا می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که کاهش وزن ناشی از جراحی، از طریق اثرات مثبت بر کلسترول خون، قند خون و فشار خون موجب کاهش عوارض قلبی عروقی و مرگ می‌شود (۶۰، ۶۱). میزان عوارض جراحی و مرگ و میر بسته به تجربه جراح، تجربه مرکز انجام جراحی، نوع عمل جراحی، سن بیمار و وجود بیماریهای زمینه‌ای متفاوت است. در حال حاضر تجربیات قابل قبولی در ارتباط با انجام اعمال جراحی به خصوص جراحی کوچک کردن معده^۲، در ایران وجود دارد.

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب بالا اهمیت اضافه وزن و چاقی در جوامع پیشرفته و نیز در کشور ما به عنوان یک معضل بهداشتی - درمانی شناخته شده است. این مشکل نه تنها در افراد بالغ و مسن وجود دارد، بلکه روند افزایش چاقی در کودکان نیز مشهود است. برای درمان چاقی در کودکان و نوجوانان باید رهنمودهایی متفاوتی از بزرگسالان در نظر گرفته شود. با این وجود، رعایت اصول تغذیه سالم و افزایش فعالیت بدنی برای همه‌ی اعضای خانواده به منظور پیشگیری و درمان چاقی اهمیت دارد. سیاستگذاری، برنامه‌ریزی، اجرا و پایش برنامه‌هایی جهت ارزیابی و مقابله با افزایش وزن و چاقی باید در زمره‌ی فعالیت‌های مستمر وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و بخش‌های دیگر اجتماعی - فرهنگی کشور قرار گیرد تا با تغییر در آگاهی، نگرش، و عملکرد افراد جامعه و تغییر در شیوه‌ی زندگی از بروز چاقی و عوارض ناشی از آن پیشگیری نموده و یکی از ابعاد مهم سلامت جامعه تأمین گردد.

منابع

1. Obesity WHO. Available from: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>. 2014 [cited February 4, 2016].
2. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355:763-78.
3. Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N, et al. Population-based prevention of obesity: the need

¹ Orlistat

² Gastric Restriction

for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the expert panel on population and prevention science). *Circulation* 2008;118:428-64.

4. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363:157-63.
5. Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161:1581-6.
6. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.
7. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
8. Azizi F, Khalili D, Aghajani H, et al. Appropriate waist circumference cut-off points among Iranian adults: the first report of the Iranian National Committee of Obesity. *Arch Iran Med* 2010;13:243-4.
9. Dietz WH, Jr., Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985;75:807-12.
10. Kant AK, Graubard BI. Secular trends in patterns of self-reported food consumption of adult Americans: NHANES 1971-1975 to NHANES 1999-2002. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1215-23.
11. Wu Y, Zhai L, Zhang D. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Sleep Med*. 2014;15(12):1456-62.
12. Zhang S, Li L, Huang Y, Chen K. Meta-analysis of prospective cohort studies about sleep duration and risk of weight gain and obesity in adults. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2015;36:519-25.
13. Tiret L, Poirier O, Nicaud V, et al. Heterogeneity of linkage disequilibrium in human genes has implications for association studies of common diseases. *Hum Mol Genet* 2002;11:419-29.
14. Andreassen CH, Andersen G. Gene-environment interactions and obesity--further aspects of genomewide association studies. *Nutrition* 2009;25:998-1003.
15. Glass ARMD, Kushner JMD. Obesity, Nutrition, and the Thyroid. 1996.
16. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 2008;168:587-92.
17. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E99-103.
18. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Meta*. 2005;90:4019-24.
19. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, et al. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol* 2006;64:125-8.
20. Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes* 2006;30:100-5.
21. Nishida C, P. M. Monitoring the rapidly emerging public health problem of overweight and obesity: The WHO Global Database on Body Mass Index. *SCN News*. . The WHO Global Database on Body Mass Index *SCN News* 2005:5-12.

22. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307:491-7.
23. Doak CM, Wijnhoven TM, Schokker DF, et al. Age standardization in mapping adult overweight and obesity trends in the WHO European Region. *Obes Rev* 2012;13:174-91.
24. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213-5.
25. Janghorbani M, Amini M, Willett WC, et al. First nationwide survey of prevalence of overweight, underweight, and abdominal obesity in Iranian adults. *Obesit.* 2007;15:2797-808.
26. Ghassemi H, Harrison G, Mohammad K. An accelerated nutrition transition in Iran. *Public Health Nutr* 2002;5:149-55.
27. Azizi F, Esmailzadeh A, Mirmiran P. Obesity and cardiovascular disease risk factors in Tehran adults: a population-based study. *East Mediterr Health J* 2004;10:887-97.
28. Bahrami H, Sadatsafavi M, Pourshams A, et al. Obesity and hypertension in an Iranian cohort study; Iranian women experience higher rates of obesity and hypertension than American women. *BMC Public Health* 2006;6:158.
29. Jafari-Adli S, Jouyandeh Z, Qorbani M, et al. Prevalence of obesity and overweight in adults and children in Iran; a systematic review. *J Diabetes Metab Disord.* 2014 Dec 23;13:121.
30. Esteghamati A, Khalilzadeh O, Mohammad K, et al. Secular trends of obesity in Iran between 1999 and 2007: National Surveys of Risk Factors of Non-communicable Diseases. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8:209-13.
31. Barzin M, Keihani S, Hosseinpanah F, et al. Rising trends of obesity and abdominal obesity in 10 years of follow-up among Tehranian adults: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Public Health Nutr* 2015;18:2981-9.
32. Hosseinpanah F, Mirbolouk M, Mossadeghkhah A, et al. Incidence and potential risk factors of obesity among Tehranian adults. *Prev Med* 2016;82:99-104.
33. Azadbakht L, Mirmiran P, Shiva N, Azizi F. General obesity and central adiposity in a representative sample of Tehranian adults: prevalence and determinants. *Int J Vitam Nutr Res* 2005;75:297-304.
34. Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, et al. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care* 2009;32:1092-7.
35. Hosseinpanah F, Barzin M, Eskandary PS, et al. Trends of obesity and abdominal obesity in Tehranian adults: a cohort study. *BMC Public Health.* 2009;9:1471-2458.
36. Esmaili H, Bahreynian M, Qorbani M, et al. Prevalence of General and Abdominal Obesity in a Nationally Representative Sample of Iranian Children and Adolescents: The CASPIAN-IV Study. *Iran J Pediatr* 2015;25:e401.
37. Kelishadi R, Ardalan G, Gheiratmand R, et al. Thinness, overweight and obesity in a national sample of Iranian children and adolescents: CASPIAN Study. *Child Care Health Dev* 2008;34:44-54.
38. Moayeri H, Bidad K, Aghamohammadi A, et al. Overweight and obesity and their associated factors in adolescents in Tehran, Iran, 2004-2005. *Eur J Pediatr* 2006;165:489-93.
39. Barzin M, Hosseinpanah F, Saber H, et al. Gender Differences Time Trends for Metabolic Syndrome and Its Components among Tehranian Children and Adolescents. *Cholesterol* 2012;2012:804643.
40. Hosseini M, Ataei N, Aghamohammadi A, et al. The relation of body mass index and blood pressure in Iranian children and adolescents aged 7-18 years old. *Iran J Public Health*

- 2010;39:126-34.
41. Barzin M, Hosseinpanah F, Fekri S, Azizi F. Predictive value of body mass index and waist circumference for metabolic syndrome in 6-12-year-olds. *Acta Paediatr* 2011;100:722-7.
 42. Bakhshi E, Eshraghian MR, Mohammad K, et al. Sociodemographic and smoking associated with obesity in adult women in Iran: results from the National Health Survey. *J Public Health* 2008;30:429-35.
 43. Alavian SM, Motlagh ME, Ardalan G, et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype and associated lifestyle factors in a national population of youths: CASPIAN Study. *J Trop Pediatr* 2008;54:169-77.
 44. Faam B, Hosseinpanah F, Amouzegar A, et al. Leisure-time physical activity and its association with metabolic risk factors in Iranian adults: Tehran Lipid and Glucose Study, 2005-2008. *Prev Chronic Dis* 2013;10:120194.
 45. Bakhshi E, Eshraghian MR, Mohammad K, et al. The positive association between number of children and obesity in Iranian women and men: results from the National Health Survey. *BMC Public Health* 2008;8:1471-2458.
 46. Kelishadi R, Alikhani S, Delavari A, et al. Obesity and associated lifestyle behaviours in Iran: findings from the First National Non-communicable Disease Risk Factor Surveillance Survey. *Public Health Nutr* 2008;11:246-51.
 47. Bakhshi E, Mohammad K, Eshraghian MR, Seifi B. Factors related to obesity among Iranian men: results from the National Health Survey. *Public Health Nutr* 2010;13:1389-94.
 48. Janghorbani M, Amini M, Rezvanian H, et al. Association of body mass index and abdominal obesity with marital status in adults. *Arch Iran Med* 2008;11:274-81.
 49. Hosseinpanah F, Rambod M, Azizi F. Population attributable risk for diabetes associated with excess weight in Tehranian adults: a population-based cohort study. *BMC Public Health* 2007;7:328.
 50. Hadaeigh F, Zabetian A, Harati H, Azizi F. The prospective association of general and central obesity variables with incident type 2 diabetes in adults, Tehran lipid and glucose study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:449-54.
 51. Hosseinpanah F, Kasraei F, Nassiri AA, Azizi F. High prevalence of chronic kidney disease in Iran: a large population-based study. *BMC Public Health* 2009;9:1471-2458.
 52. Hadaeigh F, Zabetian A, Sarbakhsh P, et al. Appropriate cutoff values of anthropometric variables to predict cardiovascular outcomes: 7.6 years follow-up in an Iranian population. *Int J Obes* 2009;33:1437-45.
 53. Bouchard C, Perusse L. Genetics of obesity. *Annu Rev Nutr* 1993;13:337-54.
 54. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med*. 1997;337:396-407.
 55. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes* 2005;29:1153-67.
 56. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
 57. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2):S76-99.
 58. Wing RR, Tate DF, Gorin AA, et al. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med* 2006;355:1563-71.
 59. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an

- endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:342-62.
60. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD003641.
61. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5934.

اختلال‌های چربی‌های خون

دکتر فریدون عزیزی، دکتر عطیه آموزگار، دکتر هنگامه عبدی

بیماری‌های ناشی از دیس‌لیپیدمی در دهه‌های اخیر مورد توجه متخصصان داخلی قرار گرفته است، زیرا نشان داده شده است که با درمان صحیح آنها از عوارض شایع‌ترین علت مرگ و میر انسان‌ها یعنی بیماری‌های قلبی - عروقی کاسته می‌شود. لیپیدها در پلاسما به‌صورت کمپلکس‌های ملکولی از چربی و پروتئین حمل می‌شود که به آنها لیپوپروتئین، گفته می‌شود. این مواد برای انتقال کلسترول، تری‌گلیسرید، و ویتامین‌های محلول در چربی دارای اهمیت ویژه‌ای هستند. لیپوپروتئین‌ها در جذب کلسترول، اسیدهای چرب بلند زنجیره و ویتامین‌های محلول در چربی نیز نقش عمده‌ای بازی می‌کنند. لیپوپروتئین‌ها قطعه‌های کروی متشکل از صدها ملکول لیپید و ملکول‌های پروتئین هستند. لیپیدهای غیرقطبی یعنی کلسترول استریفیه و تری‌گلیسریدها در مرکز لیپوپروتئین قرار می‌گیرند و در سطح، فسفولیپیدها، کلسترول آزاد و ملکول‌های درشت پروتئینی جای دارند. این پروتئین‌ها که آپولیپوپروتئین^۱ خوانده می‌شوند، نقش اساسی در انتقال و متابولیسم لیپیدها دارند (۱).

به‌طور کلی، اختلال‌های لیپید پلاسما را می‌توان به دو گروه کلی تقسیم کرد:

۱- افزایش لیپیدهای پلاسما (هیپرلیپوپروتئینمی)

۲- کاهش لیپیدهای پلاسما (هیپولیپوپروتئینمی)

در صورتی که کلسترول پلاسما کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد، هیپوکلسترولمی نامیده می‌شود. اختلال‌های هیپوکلسترولمی نادرند، لذا اهمیت اپیدمیولوژی ندارند. مشکل اصلی این‌گونه بیماران اختلال در جذب ویتامین‌های محلول در چربی است.

لیپوپروتئین‌ها براساس دانسیته (و سایر خواص فیزیکی و شیمیایی) به ۵ گروه تقسیم می‌شوند: شیلومیکرون‌ها، $VLDL^2$ ، IDL^3 ، LDL^4 و HDL^5 . لازم به ذکر است که $Lp(a)^6$ مشتقی از LDL است.

آپولیپوپروتئین‌ها انواع مختلفی دارند: $apoA$ ، $apoB$ ، $apoC$ و $apoE$. این پروتئین‌ها به‌طور عمده در کبد و در مرتبه بعد در جدار روده‌ها ساخته می‌شوند. پروتئین‌های apo در تعامل با چند آنزیم مهم از جمله LPL^7 ، $LCAT^8$ و $CETP^1$ نقش اساسی در انتقال و متابولیسم لیپیدها بر عهده دارند. LPL در سطح

¹ Apolipoprotein

² Very low density lipoprotein (VLDL)

³ Intermediate density lipoprotein (IDL)

⁴ Low density lipoprotein (LDL)

⁵ High density lipoprotein (HDL)

⁶ Lipoprotein a

⁷ Lipoprotein lipase (LPL)

⁸ Lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT)

لومینال مویرگ‌های بافت ماهیچه‌ای و بافت چربی مستقر است و دو آنزیم دیگر یعنی LCAT و CETP در پلاسما و بیشتر همراه با HDL در گردش هستند. اگر کیفیت و کمیت آپولیپوپروتئین‌ها و آنزیم‌های ذکر شده در یک فرد مطلوب باشد، حتی در صورت مصرف مقادیر فراوان چربی، دچار هیپرلیپوپروتئینمی نخواهد شد و برعکس در فردی که یکی یا چند عدد از این آپولیپوپروتئین‌ها یا آنزیم‌ها اختلال داشته باشند، حتی در صورت رعایت رژیم غذایی کم‌چربی، همچنان دچار هیپرلیپوپروتئینمی خواهد بود.

در رژیم غذایی غربی، هر فرد روزانه بین ۵۰ تا ۱۰۰ گرم چربی دریافت می‌کند. همچنین در غذای ساکنان آمریکای شمالی نزدیک به ۵۰۰ میلی‌گرم کلسترول در روز موجود است. مطابق بررسی‌های انجام شده، میزان مصرف کلسترول روزانه در کشور ما در مردان ۴۵۰ و در زنان ۴۸۷ میلی‌گرم بوده است. این در حالی است که میزان مصرف کلسترول در بسیاری از کشورهای دنیا کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در روز است (۲). نزدیک به یک سوم از کلسترولی که خورده می‌شود جذب می‌شود. اسیدهای صفراوی که هر روز از طریق مدفوع دفع می‌شوند، معادل ۲۵۰ میلی‌گرم کلسترول دارند. لیپیدهای دریافتی از غذا به‌صورت شیلومیکرون از مخاط روده وارد لنت شده، از مجرای توراسیک وارد پلاسما می‌شوند. لیپیدهای آندوژن همراه با کلسترول و آپوپروتئین‌ها (apo B₁₀₀) به صورت VLDL از کبد ترشح می‌شوند.

تری‌گلیسرید موجود در شیلومیکرون‌ها و VLDL توسط LPL هیدرولیز می‌شود و به مصرف بافت‌های محیطی (به‌طور عمده ماهیچه‌ها و بافت چربی) می‌رسد. کلسترول جذب‌شده در نهایت به‌صورت «مانده شیلومیکرون»^۲ به کبد می‌رسد و توسط کبد برداشت می‌شود. این کلسترول اثر فیدبک منفی بر سنتز کلسترول در کبد دارد. VLDL در اثر از دست دادن تری‌گلیسریدها به تدریج چگال‌تر می‌شود و به‌صورت IDL در می‌آید. IDL نیز با از دست‌دادن بیشتر تری‌گلیسریدها در نهایت به LDL تبدیل می‌شود. LDL به‌واسطه گیرنده LDL، تقریباً توسط تمام بافت‌ها و سلول‌ها می‌تواند برداشت شود. بیشترین گیرنده LDL را آدرنال و گونادها دارند اما کبد در مجموع مهم‌ترین برداشت‌کننده LDL است. انتقال و متابولیسم غیرطبیعی شیلومیکرون‌ها و هیپرتری‌گلیسریدمی بعد از غذا ممکن است^۳ عوامل خطری برای بیماری عروق قلبی^۴ باشد. HDL توسط ارگان خاصی ساخته نمی‌شود بلکه در پلاسما از گردآمدن فسفولیپیدها و آپوپروتئین‌ها به‌وجود می‌آید. apoA₁ نقش اساسی در به‌وجود آمدن HDL دارد. در افرادی که در اثر یک موتاسین apoA₁ ترشح نمی‌کنند، تقریباً هیچ‌مقداری از HDL وجود ندارد. apoA₁ به‌صورت جزئی از ساختمان VLDL از کبد ترشح می‌شود. به‌نظر می‌رسد در پلاسما مقداری از apoA₁، VLDL را ترک می‌کند و با گردآمدن فسفولیپیدها و سایر آپوپروتئین‌ها، قطعات HDL در پلاسما شکل می‌گیرند. سازوکاری که بوسیله آن HDL جلوی آترواسکلروز را می‌گیرد به‌خوبی شناخته نشده است. به‌نظر می‌رسد ترانسپورت وارونه کلسترول بوسیله HDL سازوکار اصلی باشد. HDL‌های

¹ Cholesteryl ester transfer protein (CETP)

² Chylomicron remnant

³ Postprandial hypertriglyceridemia

⁴ Coronary artery disease (CAD)

کوچک و تهی از کلسترول، HDL₃ نامیده می‌شوند. کلسترول آزاد از غشای سلول به HDL₃ منتقل شده، توسط LCAT تبدیل به کلسترول استریفیه می‌شود. به این ترتیب به تدریج نوع شناورتری از HDL به نام HDL₂ به وجود می‌آید.

روند انتقال وارونه‌ی کلسترول به دو طریق می‌تواند کامل شود: اول آنکه کلسترول استریفیه به لیپوپروتئین‌های B (VLDL و شیلومیکرون) منتقل می‌شود و با برداشته شدن این لیپوپروتئین‌ها توسط کبد، کلسترول به کبد بازمی‌گردد. دوم آنکه HDL₂ به طور کامل توسط کبد از پلاسما برداشته شود. ثابت شده است که افزایش LDL و نیز کاهش HDL عامل خطر آترواسکلروز عروق کرونر هستند.

هیپرتری‌گلیسریدمی در بیشتر موارد موجب پایین آمدن سطح HDL در پلاسما می‌شود. علت این امر را با توجه به نحوه شکل‌گیری HDL در پلاسما می‌توان توضیح داد. با این حال نشان داده شده است که به محض نرمال شدن تری‌گلیسرید، مقدار HDL در پلاسما طبیعی نمی‌شود. به هر حال، اینکه هیپرتری‌گلیسریدمی به طور مستقیم در آترواسکلروز نقش دارد یا تأثیر آن از طریق کاهش HDL در پلاسما است، هنوز مشخص نشده است. هیپرگلیسمی بعد از غذا^۱ نیز ممکن است عامل خطر آترواسکلروز باشد. در این صورت، اندازه‌گیری تری‌گلیسرید ناشتا ممکن است در ارزیابی عوامل خطر اطمینان‌بخش نباشد(۱).

عوامل سبب‌شناسی

افزایش یک یا چند نوع لیپوپروتئین پلاسما در بیشتر موارد ناشی از تأثیر زیادی وزن، رژیم غذایی حاوی چربی اشباع‌شده به مقدار فراوان و شیوه زندگی بدون حرکت (پشت میز نشینی) در یک زمینه ژنتیکی مساعد است. انواع مختلف هیپرلیپوپروتئینمی در مجموع به ۵ گروه تقسیم می‌شوند (جدول ۱).

جدول ۱- انواع هیپرلیپوپروتئینمی

نوع	سطوح افزایش یافته لیپوپروتئین	لیپیدهای افزایش یافته
۱	شیلومیکرون‌ها	تری‌گلیسرید
۲a	LDL	کلسترول
۲b	LDL و VLDL	کلسترول و تری‌گلیسرید
۳	شیلومیکرون و باقیمانده‌ی VLDL	کلسترول و تری‌گلیسرید
۴	VLDL	تری‌گلیسرید
۵	VLDL و شیلومیکرون‌ها	کلسترول و تری‌گلیسرید

^۱ Postprandial hyperglycemia

هریک از این انواع پنج‌گانه می‌تواند اولیه یا ثانویه باشد. علت هیپرلیپوپروتئینمی‌های اولیه در اکثر موارد ناشناخته است و ناشی از تداخل عوامل مختلف ژنتیکی، تغذیه‌ای و محیطی است. از این رو این موارد را هیپرلیپوپروتئینمی چندژنی^۱ می‌گویند. از میان موارد شناخته‌شده هیپرلیپوپروتئینمی‌های اولیه، مهم‌ترین آنها^۲ FCHL است. این اختلال الگوی وراثتی اتوزومال غالب دارد. شیوع این بیماری در میان آمریکاییان بین ۰/۵ تا ۱ درصد است. تظاهر هیپرلیپوپروتئینمی می‌تواند به صورت هر یک از گروه‌های ۲a، ۲b و ۴ باشد. موارد دیگر شامل هیپرکلسترولمی خانوادگی، نقص خانوادگی apoB₁₀₀، هیپرتری‌گلیسریدمی خانوادگی، کمبود خانوادگی LPL، کمبود خانوادگی apoC_{II}، و دیس‌بتالیپوپروتئینمی است که هر کدام شیوع بسیار کمی دارند. هیپرلیپوپروتئینمی‌های ثانویه در زمینه‌ی بیماری‌ها یا سایر اختلال‌های بالینی بروز می‌کنند. این موارد به‌طور عمده عبارتند از: دیابت ملیتوس (بیشتر نوع ۴)، مصرف الکل (بیشتر نوع ۴)، و قرص‌های پیشگیری از بارداری (بیشتر نوع ۴). سایر موارد قابل ذکر عبارتند از: هیپوتیروئیدسم، بی‌اشتهایی عصبی^۳، سندرم کوشینگ و مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، سندرم نفروتیک، هیپاتیت‌ها، و برخی اختلال‌های ایمنی‌شناختی^۲.

اپیدمیولوژی توصیفی

اهمیت هیپرلیپوپروتئینمی بیشتر به‌علت نقش عمده‌ای است که در ایجاد بیماری عروق قلبی دارد. همچنین از آنجا که درصد قابل ملاحظه‌ای از سکت‌های مغزی ناشی از آترواسکلروز است، از این نظر نیز اهمیت دارند. هیپرتری‌گلیسریدمی بیشتر از ۱۰۰۰ mg/dL می‌تواند باعث بروز حمله‌های مکرر پانکراتیت حاد گردد. آترواسکلروز از دوران کودکی آغاز می‌شود، به‌طوری‌که ضایعه‌های اولیه «رگه چربی»^۴ را حتی در کودکان نیز می‌توان در محل‌های مساعد (دو شاخه شدن عروق) مشاهده کرد^۳.

لیپوپروتئین‌ها و از همه مهم‌تر LDL پس از رسوب در فضای بین‌سلولی اینتیما توسط درشت‌خوارهای زیر آندوتلیوم برداشته می‌شود و به این ترتیب سلول‌های فومی^۵ - که ابتدایی‌ترین ضایعه‌ی سلولی در آترواسکلروز است - به وجود می‌آید. پیشرفت آترواسکلروز در افراد مختلف متفاوت است. قبل از یائسگی در زن‌ها کندتر از مردان است، اما پس از یائسگی در زنان سرعت بیشتری می‌یابد. به‌طور کلی آترواسکلروز در مردان تا ۴۵ سالگی و در زن‌ها تا ۵۵ سالگی به حدی پیشرفت می‌کند که احتمال بروز بیماری عروق کرونر قابل توجه می‌شود. مطالعات جمعیتی متعددی رابطه بین سطح چربی خون و بیماری عروق کرونر را نشان داده است. مهم‌ترین این بررسی‌ها عبارتند از (۴):

۱- مطالعه فرامینگهام: این مطالعه یکی از اولین مطالعات آینده‌نگر بود که روی ساکنان فرامینگهام (واقع در شمال ماساچوست) انجام شد. این مطالعه ارتباط قوی بین سطح کلسترول پلاسما و خطر بیماری عروق

¹ Polygenic

² Familial combined hyperlipidemia (FCHL)

³ Anorexia nervosa

⁴ Fatty streak

⁵ Foam cells

قلبی را نشان داد. همچنین در افرادی که HDL پایینی داشتند، بین سطح تری‌گلیسرید پلاسما و بیماری عروق قلبی رابطه‌ای قوی پیدا شد.

۲- مطالعه آینده‌نگر استکهلم: در این مطالعه که روی ۳۴۸۶ فرد و به‌طور آینده‌نگر به مدت ۱۴/۵ سال به طول انجامید، تأثیر هیپرپروتئینمی در بیماری عروق قلبی بررسی شد. هر چند مطالعه فرامینگهام نتوانست رابطه‌ای مستقل بین هیپرتری‌گلیسریدمی و بیماری عروق قلبی نشان دهد، در این مطالعه رابطه بین هیپرتری‌گلیسریدمی و بیماری عروق قلبی حتی از رابطه هیپرکلسترولمی هم قوی‌تر بود. علت این تفاوت می‌تواند مربوط به نژاد و ویژگی‌های فردی و جغرافیایی باشد.

۳- کارآزمایی مداخله‌ای چند عامل خطر^۱: این مطالعه روی بیش از ۳۰۰/۰۰۰ نفر انجام شد. در این مطالعه عوامل خطر مختلف بیماری عروق قلبی از جمله هیپرلیپوپروتئینمی بررسی و مطابق نمای ۷-۱- رابطه‌ای مستقیمی بین کلسترول سرم و مرگ ناشی از بیماری عروق قلبی نشان داده شد.

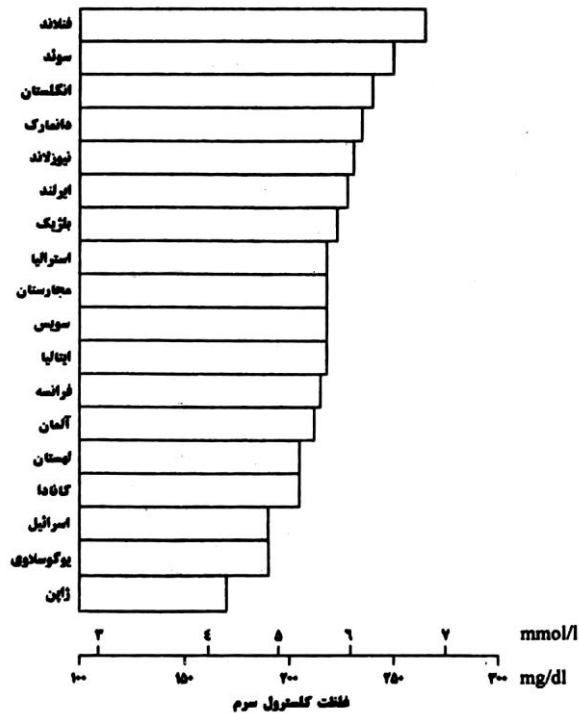
۴- در بررسی جدیدی در مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) که روی ۲۶۰۰ ایرانی بالای ۵۰ سال بدون بیماری قلبی عروقی صورت گرفت، طی پیگیری ۹ ساله، بین سطح سرمی کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL و non-HDL با بروز بیماری قلبی عروقی، ارتباط مستقیم نشان داده شد (۵).

در نمودار ۱ متوسط غلظت کلسترول در مردم کشورهای مختلف جهان نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، در کشور فنلاند متوسط کلسترول خون افراد 260 mg/dL ، ولی در ژاپن 160 mg/dL است. مطالعات نشان داده‌اند که حداکثر مرگ و میر از بیماری‌های قلبی - عروقی در کشور فنلاند و حداقل مرگ و میر در ژاپن است که با مقادیر غلظت کلسترول آنها نسبت مستقیم دارد. با این حال، نسبت مستقیم بین متوسط کلسترول جمعیت و میزان مرگ و میر از بیماری عروق کرونر همه جا مشاهده نمی‌شود. برای مثال، با آنکه متوسط کلسترول در نیوزلند کمتر از سوئد بوده است، ولی میزان مرگ و میر ناشی از بیماری عروق کرونر در نیوزلند بسیار بیشتر از سوئد است. علت این امر می‌تواند مربوط به تفاوت توزیع میان دو کشور باشد.

شیوع دیس‌لیپیدمی در ایران

در مطالعه‌ای در سال ۱۳۷۲ روی ۲۰۳۳ فرد بالای ۳۰ سال ساکن اسلامشهر در استان تهران، میانگین وانحراف معیار تری‌گلیسرید $179 \pm 288 \text{ mg/dL}$ گزارش شد و مردان در مقایسه با زنان، دارای تری‌گلیسرید بالاتری بودند. میزان تری‌گلیسرید در ۴۳/۲٪ افراد جامعه مورد بررسی (مردان ۴۷/۵٪ و زنان ۴۰/۱٪) بیشتر از 200 mg/dL بود. میانگین وانحراف معیار کلسترول $238 \pm 56 \text{ mg/dL}$ و غلظت آن در ۴۲/۹٪ افراد جامعه مورد بررسی (مردان ۴۱/۴٪ و زنان ۴۳/۹٪) بیش از 239 mg/dL بود. ۷۴/۷٪ افراد مورد بررسی دارای کلسترول بیشتر از 200 mg/dL بودند. غلظت کلسترول و تری‌گلیسرید خون با پیشرفت سن فزونی نشان می‌داد، ولی در ششمین دهه زندگی غلظت تری‌گلیسرید کاهش پیدامی‌کرد. بین نمایه توده بدن و غلظت کلسترول و نیز نمایه توده بدن و میزان تری‌گلیسرید ارتباط مستقیم معنی‌داری مشاهده شد (۶).

^۱ Multiple risk factor intervention trial (MRFIT)



نمودار ۱- متوسط غلظت کلسترول سرم در مردم کشورهای مختلف جهان

در مطالعه دیگری که در سال ۱۳۷۵ روی ۱۹۷۷ فرد بالای ۳۰ سال ساکن روستاهای زنجان انجام گرفت، میزان تری‌گلیسرید مساوی یا بیشتر از 200 mg/dL در $24/5\%$ افراد مورد مطالعه مشهود بود که $2/2\%$ آنها میزان تری‌گلیسرید بالای 500 mg/dL داشتند (۷). میانگین تری‌گلیسرید خون در افراد دیابتی 223 ± 98 و در افراد با IGT ، $238 \pm 102 \text{ mg/dL}$ بود که در مقایسه با مقدار آن در افراد سالم $183 \pm 64 \text{ mg/dL}$ افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. شیوع هیپرتری‌گلیسریدمی در افراد دیابتی $30/5\%$ و در افراد با IGT 50% بود. $9/7\%$ دیابتی‌ها و $9/2\%$ افراد IGT دارای تری‌گلیسرید بالای 500 mg/dL بودند. شیوع هیپرتری‌گلیسریدمی در افراد سالم 23% بود و در $1/6\%$ موارد مقادیر بالای 500 mg/dL را نشان می‌داد. شیوع دیابت در افراد با هیپرتری‌گلیسریدمی $4/5\%$ و در افراد IGT $6/8\%$ بود که $1/5$ برابر شیوع دیابت در افراد با تری‌گلیسرید طبیعی است. در هر سه گروه دیابتی، IGT و سالم شیوع هیپرتری‌گلیسریدمی در زنان بیش از مردان بود.

غلظت کلسترول خون در 15% افراد مورد مطالعه بالای 239 mg/dL و شیوع آن در زنان بیشتر از مردان بود. میانگین کلسترول در افراد دیابتی، IGT ، و سالم به ترتیب 206 ± 36 ، 218 ± 44 ، و 199 ± 52 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که این مقادیر در افراد دیابتی و در افراد دچار IGT بالاتر از افراد طبیعی است. شیوع هیپرکلسترولمی در افراد دیابتی 27% یعنی حدود $1/4$ برابر افراد سالم با شیوع 19% است ولی بین شیوع هیپرکلسترولمی در افراد IGT

(۲۰٪) و افراد سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. شیوع هیپرکلسترولمی در افراد دیابتی و IGT در مردان بیش از زنان مشاهده شد، ولی در گروه سالم شیوع هیپرکلسترولمی در زنان، بیش از مردان بود. در بررسی دیگری که در ۲۷۰۵ نفر افراد بالای ۳۰ سال در روستاهای تهران انجام شد، میزان تری‌گلیسرید بالاتر از 200 mg/dL در ۳۳٪، کلسترول بالاتر از 240 mg/dL در ۱۵/۴٪، افراد دارای HDL کلسترول کمتر از ۳۵ و ۱۳٪ افراد دارای HDL کلسترول بالاتر از 160 mg/dL بودند. نسبت LDL/HDL بیشتر از ۵ در ۱۰/۳٪ افراد وجود داشت (۸).

در فاز دوم مطالعه فشار خون مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال ۷۱-۱۳۷۰ روی ۲۷۳۰ نفر فرد بالغ ساکن تهران، ۲۸/۲٪ افراد، کلسترول بیش از 240 mg/dL داشتند و ۳۱/۲٪ افراد، کلسترول $240-200 \text{ mg/dL}$ داشتند. ۱۸٪ افراد LDL بیشتر از 160 mg/dL و ۳۵/۹٪ افراد، LDL تا 159 mg/dL داشتند. ۳۶/۶٪ افراد، دارای یکی یا هر دو شرایط کلسترول تام بالا و یا HDL پایین بودند (۹).

در مطالعه دیگری روی ۲۰۸۳ نفر از کارکنان شرکت ملی نفت ایران، متوسط کلسترول $225 \pm 34 \text{ mg/dL}$ گزارش شد و ۵۲/۲٪ افراد تحت مطالعه کلسترول بیش از 220 mg/dL داشتند که از این افراد ۷۴/۶٪ آنها از وضعیت چربی‌های خون خود بی‌اطلاع بودند (۱۰). در مطالعه‌ای که در سال‌های ۷۳-۱۳۷۲ روی ۳۰۸۵ نفر از افراد ساکن اصفهان انجام گرفت، شیوع هیپرکلسترولمی ۳۳٪ و شیوع هیپرتری‌گلیسیدمی ۴۳٪ گزارش شد (۱۱).

در مطالعه قلب سالم تهران که روی ۲۰۴۳ فرد ۳۵ تا ۶۵ سال تهرانی صورت گرفت، متوسط کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و HDL سرم، به ترتیب عبارت بود از ۲۱۵، ۱۹۱، ۱۲۹/۷، و $51/7 \text{ mg/dL}$. کلسترول تام در ۶۲/۱٪ افراد بیش از 200 mg/dL و در ۲۱/۳٪ افراد بیش از 240 mg/dL بود. شیوع کل دیس‌لیپیدمی ۶۴٪ گزارش شد (۱۲). خلاصه‌ای از مطالعات در جدول ۲ آورده شده و نشان‌دهنده شیوع قابل توجه ابعاد مختلف دیس‌لیپیدمی در جامعه‌ی ماست.

«مطالعه قند و لیپید تهران» پژوهشی است که به منظور تعیین عوامل خطرزای آترواسکلروز در میان جمعیت شهری تهران، ارتقای میزان‌های مبتنی بر جمعیت با هدف ایجاد تغییر در شیوه‌ی زندگی مردم و پیشگیری روند رو به رشد دیابت شیرین و دیس‌لیپیدمی طراحی گردیده است (۱۳، ۱۴). این مطالعه بر پایه «مدل‌های پیشنهادی WHO در ارزیابی پرسشنامه‌ی^۱ برای دیابت و دیگر بیماری‌های غیرقابل انتقال و همچنین پروتکل WHO MONICA برای ارزیابی جمعیت طراحی شده است (۱۵). طراحی این پژوهش شامل دو قسمت (فاز) اصلی است. فاز اول، یک مطالعه مقطعی تعیین شیوع عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی-عروقی است و فاز دوم مطالعه‌ی همگروهی و مداخله‌گر^۲ است که برای ۲۰ سال آینده طراحی شده است. در این مطالعه، بیش از ۱۵۰۰۰ شهروند بالای ۳ سال با روش نمونه‌گیری خوشه‌ای طبقه‌بندی شده از منطقه ۱۳ شهری انتخاب و وارد مطالعه شده‌اند (تهران دارای ۲۲ منطقه شهری و طبق سرشماری سال ۱۳۷۵ دارای ۶/۷ میلیون شهروند بود).

¹ WHO-recommended model for field survey

² Cohort and prospective interventional

جدول ۲- شیوع اختلال‌های چربی خون در مطالعه‌های اپیدمیولوژیک ایران

سال بررسی	جمعیت بررسی	محل بررسی	تعداد نمونه	سن افراد	غلظت کلسترول		غلظت تری‌گلیسرید		درصد شیوع کلسترول بیش از ۲۴۰ mg/dL	درصد شیوع تری‌گلیسرید بیش از ۲۰۰ mg/dL			
					سرم (mg/dL)	سرم (mg/dL)	سرم (mg/dL)	سرم (mg/dL)					
۱۳۷۲	شهری	اسلامشهر	۲۰۳۲	>۳۰	۲۳۸±۵۶	۴۳/۹	۴۱/۴	۴۲/۹	۲۲۸±۱۷۹	۴۰/۱	۴۷/۵	۴۳/۲	۵
۱۳۷۳	روستایی	تهران	۲۷۰۵	>۳۰	۱۹۶±۴۵	---	۱۵/۴	---	۱۹۱±۱۵۱	---	---	۳۲/۸	۷
۱۳۷۳	شهری	اصفهان	۲۲۰۰	>۱۹	---	۳۹/۳	۲۵/۳	۳۳	---	---	۴۳/۱	۴۶/۱	۱۰
۱۳۷۵	روستایی	زنجان	۱۹۷۷	>۳۰	۲۰۷±۶۴	۱۷	۱۲	۱۵	۲۱۵±۸۶	۲۷	۲۰	۲۴/۵	۶
۱۳۷۶	شهری	تهران	۲۰۴۳	۳۵ تا ۶۵	۲۱۵±۴۶	---	---	۲۱/۳	۱۹۱±۱۲۱	---	---	---	۸

دلیل عمده انتخاب منطقه ۱۳ این بود که ساکنان آن نسبت به دیگر مناطق شهر تهران، تغییر محل زندگی یا مهاجرت نداشتند و پراکندگی سنی جمعیت در منطقه ۱۳، مشابه پراکندگی کل جمعیت شهر تهران بود. از تمامی افراد، هر سه سال یک بار شرح حال اخذ و معاینه بالینی شامل اندازه‌گیری قد، وزن، فشارخون، دور کمر، و دور باسن طبق استانداردها به عمل می‌آمد. در افراد بالای ۲۰ سال آزمون تحمل گلوکز و نوار قلبی انجام می‌شود. در تمامی افراد، نمونه خونی پس از ۱۲ ساعت ناشتا اخذ شده، سطح سرمی گلوکز، لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها اندازه‌گیری می‌شود. بررسی اولیه بین بهمن ۱۳۷۷ تا مرداد ۱۳۸۰ انجام گرفت (۱۶). برای تعریف میزان لیپیدها به صورت زیر عمل شد: توزیع صدک نود و پنجم کلسترول تام، LDL-C، و تری‌گلیسرید به عنوان حد نصاب^۱ در کودکان و نوجوانان برای تعیین موضوعات سطوح مختلف خطرات ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی استفاده شد. صدک پنجم غلظت HDL-C سرم در کل جمعیت کودکان و نوجوانان در هر گروه سنی و بر حسب جنس به عنوان حد نصاب برای سطوح کم HDL-C استفاده شد (۱۷). در بزرگسالان سطح مطلوب برای کلسترول تام کمتر از ۲۰۰ mg/dL تعیین شد. میزان متوسط خطر بین ۲۰۰-۲۳۹ mg/dL و میزان خطرزایی بالای آن ۱۶۰ mg/dL و بیشتر تعیین شد. سطح مطلوب تری‌گلیسرید، کمتر از ۲۰۰ mg/dL، میزان خطرزایی متوسط ۲۰۰-۴۰۰ mg/dL و میزان خطرزایی بالا، ۴۰۰ mg/dL و بیشتر در نظر گرفته شده است. علاوه بر این، میزان خطرزایی HDL-C در ۳ سطح بیان شد: کمتر از ۳۵، بین ۳۵-۵۹ و ۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و بیشتر از آن (۱۹، ۱۸). یافته‌های مرحله اول طرح قند و لیپید تهران در جدول ۳ آورده شده است.

^۱ Cut-point

جدول ۳- غلظت لیپوپروتئین‌ها در جمعیت بالای ۲۰ سال، مطالعه قند و لیپید تهران

متغیر	مردان		زنان	
	انحراف معیار ± میانگین	مقدار صدک ۹۵	انحراف معیار ± میانگین	مقدار صدک ۹۵
تری‌گلیسرید (mg/dL)	۲۰۲±۴۱	۲۷۲	۲۱۰±۴۷	۲۹۳
کلسترول HDL (mg/dL)	۳۹±۹	۵۶	۴۵±۱۱	۶۳
کلسترول LDL (mg/dL)	۱۳۱±۳۶	۱۹۴	۱۳۵±۴۰	۲۰۶
تری‌گلیسرید (mg/dL)	۱۶۲±۷۸	۳۲۳	۱۴۹±۷۶	۳۰۵

صدک پنجم غلظت کلسترول HDL در مردان و زنان به ترتیب ۲۵ و ۲۸ میلی گرم در دسی لیتر بود.

میانگین سطح کلسترول تام در بزرگسالان بالای ۲۰ سال، در مردان ۲۰۲±۴۱ و در زنان ۲۱۰±۴۷ میلی‌گرم در دسی لیتر و به‌طور معنی‌داری در زنان بیشتر از مردان بود. این مطالعه نشان داد که ۲۳/۶٪ از افراد بالغ تهرانی سطح کلسترول بالایی دارند، ۳۱٪ در مرز بودند و ۴۵/۴٪ از سطح مطلوب کلسترول برخوردار بودند (جدول ۴). در این مطالعه شیوع هیپرکلسترولمی در زنان بیشتر از مردان بود (۲۶/۷٪ در مقابل ۱۹/۳٪). میانگین سطح HDL کلسترول در بزرگسالان، در مردان ۳۹±۹ و در زنان ۴۵±۱۱ میلی‌گرم در دسی لیتر بود. ۳۲٪ مردان و ۱۳٪ زنان مورد مطالعه دارای سطح پایین کلسترول HDL بودند. ۲۲/۸٪ بزرگسالان کلسترول LDL بالا داشتند، ۲۷/۷٪ مرز بودند و ۴۹/۵٪ از کلسترول LDL مطلوب برخوردار بودند. میانگین سطح کلسترول LDL در زنان بالاتر از مردان بود (۱۳۵±۴۰ در مقابل ۱۳۱±۳۶ میلی‌گرم در دسی لیتر). میانگین سطح تری‌گلیسرید به‌طور معنی‌داری در مردان بیشتر از زنان بود (۱۶۲±۷۸ در مقابل ۱۴۹±۷۶ میلی‌گرم در دسی لیتر). ۱۵/۳٪ مردان و ۳/۴٪ زنان سطح تری‌گلیسرید بیشتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر داشتند (۲۰).

در مطالعه‌ای جدید، سیر تغییرات اجزای مختلف لیپیدهای سرم و سیر شیوع دیس لیپیدمی در جمعیت بالای ۲۰ سال ایرانی، مورد بررسی قرار گرفت. در نتایج این مطالعه، علی‌رغم افزایش نمایه توده بدنی، کاهش قابل توجه سطح سرمی کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL و non-HDL در طول ۱۰ سال پیگیری و افزایش قابل توجه سطح سرمی HDL مشاهده شد که این یافته‌ها به دنبال حذف افراد مصرف‌کننده داروهای کاهنده لیپید نیز تغییری نکرد. همچنین، شیوع هیپرکلسترولمی (سطح کلسترول بالای ۲۴۰ میلی‌گرم در دسی لیتر)، هیپرتری‌گلیسریدمی (سطح تری‌گلیسرید بالای ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر) و HDL پایین خون (کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی لیتر) در طول مطالعه، کاهش معنی‌داری نشان داد. شیوع هیپرکلسترولمی در مردان، از ۱۸/۱٪ به ۹/۴٪ و در زنان، از ۲۴/۵٪ به ۱۴/۱٪ کاهش یافت. شیوع هیپرتری‌گلیسریدمی در مردان از ۳۳/۷٪ به ۲۶/۵٪ و در زنان از ۲۶/۶٪ به ۲۱/۹٪ تقلیل یافت. درصد HDL پایین سرم نیز در مردان از ۷۱ به ۵۳/۶ و در زنان، از ۴۵/۴ به ۲۶/۵ کاهش یافت (۲۱).

جدول ۴- شیوع اختلال‌های چربی خون در جمعیت بالای ۲۰ سال تهرانی، مطالعه قند و لیپید تهران*

عامل خطر ساز	مردان (فاصله اطمینان ۹۵٪) درصد	زنان (فاصله اطمینان ۹۵٪) درصد	کل (فاصله اطمینان ۹۵٪) درصد
هیپرکلسترولمی	۱۹/۳ (۸/۱-۲۰/۵)	۲۶/۷ (۲۵/۶-۲۷/۸)	۲۳/۶ (۲۲/۸-۲۴/۴)
LDL-C بالا	۱۹/۸ (۱۸/۶-۲۱/۰)	۲۴/۹ (۲۳/۸-۲۶/۰)	۲۲/۸ (۲۲/۰-۲۳/۶)
HDL-C پایین	۳۲/۰ (۳۰/۶-۳۳/۴)	۱۳/۳ (۱۲/۴-۱۴/۲)	۲۱/۱ (۲۰/۳-۲۱/۹)
هیپرتری‌گلیسیریدمی	۵/۳ (۴/۶-۶/۰)	۳/۴ (۲/۹-۳/۹)	۴/۲ (۳/۸-۴/۶)

* تعداد افراد مورد مطالعه در هر ردیف از مردان بین ۳۸۷۰ تا ۴۳۰۶ نفر و در زنان بین ۵۳۵۹ تا ۵۸۶۲ نفر متغیر بود.

در مرحله اول مطالعه قند و لیپید تهران، صدک نود و پنجم کلسترول تام در کودکان و نوجوانان، در پسرها $226-205$ mg/dL و در دخترها $229-223$ mg/dL بود. میانگین سطح کلسترول تام در پسرها 166 ± 23 و در دخترها 172 ± 22 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود (اختلاف معنی‌دار). میانگین سطح کلسترول LDL در پسرها 102 ± 29 و در دخترها 106 ± 28 میلی‌گرم در دسی‌لیتر اندازه‌گیری شد (اختلاف معنی‌دار) (۱۴). میانگین سطح کلسترول HDL به ترتیب در پسرها و دخترها 44 ± 10 و 44 ± 11 میلی‌گرم در دسی بود که این اعداد از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند. میانگین سطح تری‌گلیسرید در پسرها 103 ± 60 و در دخترها 106 ± 54 میلی‌گرم در دسی‌لیتر محاسبه شد (اختلاف معنی‌دار). درصد قابل توجهی از کودکان و نوجوانان دارای دیس‌لیپیدمی بودند (جدول ۵).

نمودار ۲ و ۳ روند تغییرات لیپیدهای سرم در زنان و مردان طی چهار مرحله بررسی مطالعه قند و لیپید تهران، فاصله هر مرحله با مرحله بعد حدود ۳ سال است، را نشان می‌دهد. همان‌طور که دیده می‌شود طی ۱۲ سال پیگیری، میانگین غلظت کلسترول تام، تری‌گلیسرید و LDL کلسترول کاهش و غلظت HDL کلسترول افزایش یافته است. این تغییرات به احتمال زیاد به دلیل برنامه‌های موثر کشوری برای کاهش مصرف روغن جامد و افزایش مصرف روغن مایع است. مصرف استاتین‌ها نیز ممکن است در این تغییرات موثر باشند. نتایج این مطالعه نشان داد که ایرانیان مانند ساکنان سایر کشورهای در حال توسعه در معرض تغییرات سریع در شیوه زندگی خود هستند که این امر به دلیل افزایش توان دستیابی به غذا و افزایش مصرف غذاهای حاوی چربی بالا و کاهش فعالیت فیزیکی است (۲۲). ممکن است در آینده‌ای نزدیک، این تغییرات به افزایش شیوع چاقی، کم‌حرکی، پرفشاری خون و دیس‌لیپوپروتئینمی کمک کنند و در نتیجه سبب بالاتر رفتن بیشتر میزان شیوع ناتوانی و مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی-عروقی گردند. به بیان دیگر، شیوع کم عوامل ضد آتروژنیک^۱ مثل HDL-C در جمعیت کشور ما، بیشتر از میزان گزارش شده در سایر کشورهاست (۱۹). این امر ممکن است عاملی کمک‌کننده برای تسریع این

^۱ Anti-atherogenic

روند باشد. میزان کم HDL-C در کشورهای توسعه‌یافته، عامل خطرزایی برای بیماری‌های قلبی - عروقی محسوب می‌شود و معمولاً با میزان چربی دریافتی اشباع‌شده بالا در ارتباط است (۲۳). همچنین میزان HDL-C کم، ممکن است با کم بودن فعالیت بدنی نیز در ارتباط باشد (۲۴). LDL-C به عنوان یک لیپوپروتئین آتروژنیک مهم و اصلی شناخته شده است (۲۶). کاهش معنی‌دار در مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عروق قلبی به دنبال درمان‌هایی ظاهر شده که میزان LDL-C و کلسترول تام را کاهش داده‌اند (۲۷-۲۵). متآنالیز کارآزمایی‌های بالینی مربوط به اثربخشی و عوارض درمان با شدت بیشتر استاتین‌ها در مقایسه با درمان‌های با شدت کمتر، نشان داد که کاهش هر چه بیشتر سطح LDL سرم، با کاهش معنی‌دار بروز حمله قلبی کشنده و غیرکشنده و کاهش بروز سکنه‌های ایسکمیک مغزی، همراه است (۲۸).

جدول ۵- شیوع اختلال‌های چربی خون در کودکان و نوجوانان ۱۹-۳ ساله تهرانی، مطالعه قند و لیپید تهران*

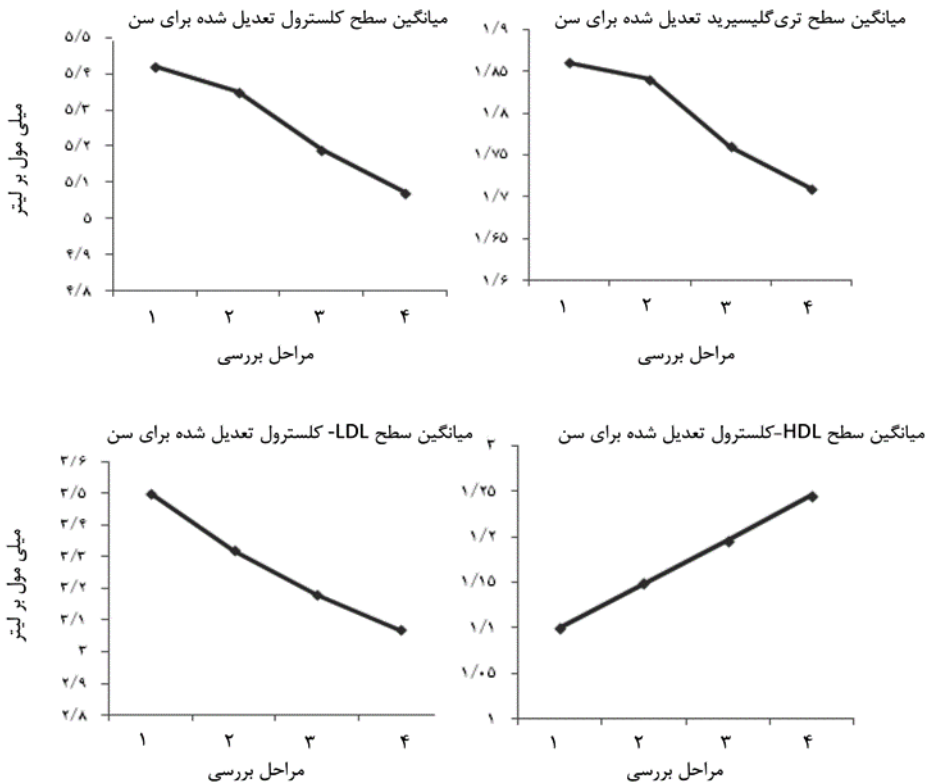
کل	مونث	مذکر	عوامل خطر ساز
درصد (فاصله اطمینان /۰.۹۵)	درصد (فاصله اطمینان /۰.۹۵)	درصد (فاصله اطمینان /۰.۹۵)	
۵/۱ (۴/۴-۵/۸)	۵/۱ (۴/۲-۶/۰)	۵/۱ (۴/۱-۶/۱)	هیپرکلسترولمی
۴/۹ (۴/۳-۵/۵)	۴/۹ (۴/۰-۵/۸)	۴/۹ (۴/۰-۵/۸)	LDL-C بالا
۸/۳ (۷/۵-۹/۱)	۶/۶ (۵/۶-۷/۶)	۱۰/۲ (۸/۹-۱۱/۵)	HDL-C پایین
۵/۰ (۴/۴-۵/۶)	۵/۱ (۴/۲-۶/۰)	۵/۰ (۴/۱-۵/۹)	هیپرتری‌گلیسیریدمی

* تعداد افراد مورد مطالعه در هر ردیف در پسران بین ۲۰۰ تا ۲۱۶۰ نفر و در دختران بین ۲۲۶۹ تا ۲۲۶۶ نفر متغیر

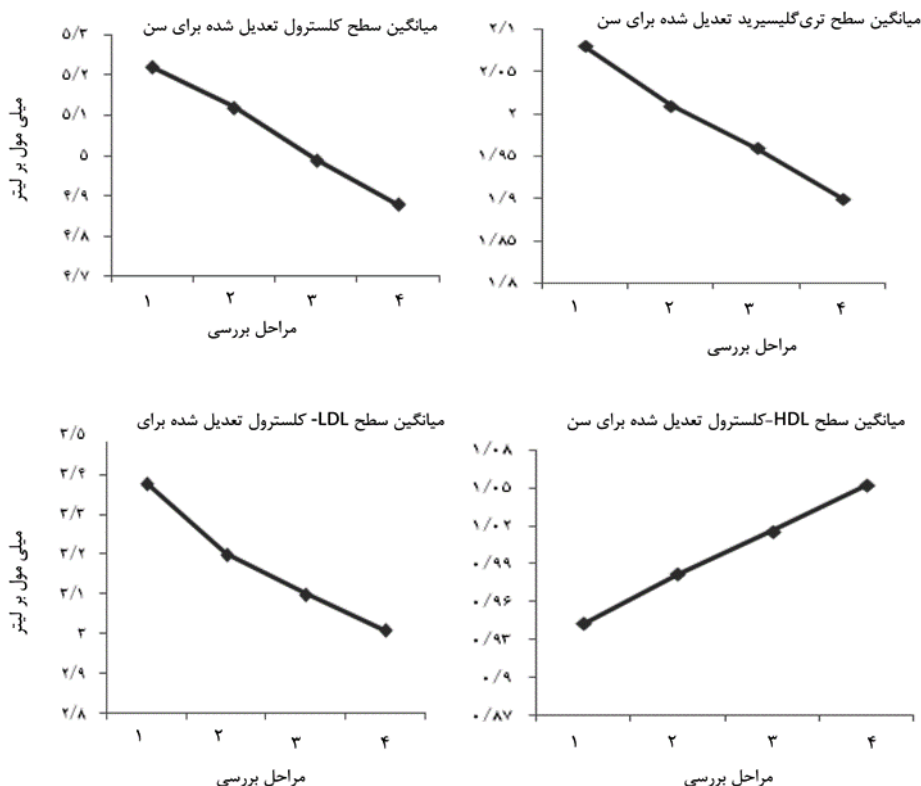
بود. هیپرکلسترولمی: کلسترول تام \leq صدک ۹۵ هر گروه سنی، LDL-C بالا: LDL-C \leq صدک ۹۵ هر گروه سنی، HDL-C پایین: HDL-C $>$ صدک ۹۵ هر گروه سنی، هیپرتری‌گلیسیریدمی: تری‌گلیسیرید \leq صدک ۹۵ هر گروه سنی

سطح LDL-C تا حد زیادی بر سطح کلسترول تام اثر می‌گذارد، زیرا به‌طور طبیعی ۷۵٪ از کلسترول تام را LDL-C تشکیل می‌دهد. متوسط سطح LDL-C در جمعیت تهران بالاتر از سطح توصیه‌شده برای زنان (۱۳۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) است. این رقم حتی در مقایسه با مطالعه‌ای که در کشور عربستان سعودی صورت گرفته است، بیشتر است (۲۹). شیوع کلسترول LDL $\leq 160 \text{ mg/dL}$ در این پژوهش به‌طور متوسط بالاتر از مقادیر به دست آمده در کانادا (۱۹) و هند (۳۰) است، اما از مقادیر گزارش شده در عربستان سعودی پایین‌تر است. اثر نامطلوب چاقی و اضافه وزن بر بیماری‌های قلبی - عروقی در کودکان و نوجوانان و افراد بالغ نشان داده شده است. بیش از ۶۰٪ از بزرگسالان در پژوهش حاضر، چاق بوده یا اضافه وزن داشتند. به‌علاوه، بیش از ۱۷٪ از کودکان و نوجوانان در این تحقیق، از چاقی یا اضافه وزن رنج می‌برند. میزان بالای متوسط انرژی دریافتی و درصد انرژی دریافتی از چربی ممکن است دلیلی برای این شیوع بالای چاقی و اضافه وزن در این پژوهش باشد. این امر نشان می‌دهد اگر این جمعیت، تغییری در رژیم غذایی و افزایش فعالیت فیزیکی خود ندهند، درصد بالایی از بزرگسالان

دچار افزایش لیپوپروتئین، پرفشاری خون، و سایر عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شوند. شیوع چاقی در این مطالعه تقریباً مشابه آن چیزی است که در مطالعه بوگالوزا و کاردیا بر روی کودکان و بزرگسالان به‌دست آمده است (۳۲،۳۱). مطالعه قند و لیپید تهران نشان می‌دهد که به‌دلیل افزایش آگاهی عمومی از طریق رسانه‌ها و نیز تمهیدات دولت برای کاهش تولید و مصرف روغن‌های جامد، تغییرات کمی غلظت در لیپیدهای سرم ایجاد شده است اما هنوز درصد قابل توجهی از جامعه مورد بررسی دچار دیس‌لیپیدمی هستند.



نمودار ۲- روند تغییرات اجزای مختلف چربی های خون در ۴ مرحله بررسی مطالعه قند و لیپید تهران در زنان



نمودار ۳- روند تغییرات اجزای مختلف چربی‌های خون در ۴ مرحله بررسی مطالعه قند و لیپید تهران در مردان

گزارش کشوری: مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در سال ۱۳۸۳، بررسی عوامل خطر بیماری‌های غیرواگیر در سراسر کشور را انجام داد (۳۳). در این بررسی بیش از ۸۹۰۰۰ نفر در سطح کشور در ۵ گروه سنی ده ساله از ۲۴ تا ۶۴ سالگی و به تعداد برابر زن و مرد اندازه‌گیری تن سنجی، فشار خون و آزمون سطح گلوکز و چربی‌های خون به عمل آمد. اندازه‌گیری‌های سرمی در آزمایشگاه‌های مختلف استانی انجام گرفت. در این بررسی میانگین کلسترول سرم در مردها ۱۹۵ و در زن‌ها 200 mg/dL بود. $56/3\%$ کلسترول کمتر از 200 ، $28/6\%$ کلسترول بین $200-239$ و $15/1\%$ کلسترول مساوی یا بیشتر از 240 میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند. نتایج اندازه‌گیری تری‌گلیسرید، کلسترول HDL و کلسترول LDL منتشر نشده است.

پیشگیری و کنترل

سطوح پیشگیری عبارتند از پیشگیری ابتدایی، پیشگیری سطح اول، پیشگیری سطح دوم و پیشگیری سطح سوم.

پیشگیری ابتدایی

پیشگیری ابتدایی، تازه‌ترین مرحله شناخته شده است که شناسایی آن در اثر پیشرفت دانش اپیدمیولوژی در مورد بیماری‌های عروق قلبی بوده است. هدف پیشگیری ابتدایی جلوگیری از ظهور و برقراری الگوهای اجتماعی، اقتصادی و فرهنگی مضر برای سلامتی است. علت اصلی و زمینه‌ای بیماری عروق قلبی عبارت است از رژیم غذایی حاوی مقادیر بالایی از چربی اشباع شده و پیشگیری ابتدایی اقدام‌هایی است که برای از میان برداشتن این علت اصلی، برای مثال وضع قوانینی که جلوی تولید یا واردات روغن‌های حاوی چربی اشباع شده را بگیرد.

پیشگیری سطح اول

در سال ۱۹۸۴ کلینیک تحقیقات لیپید برای اولین باری ثابت کرد که پایین آوردن لیپوپروتئین‌های پلاسما می‌تواند به گونه‌ای قابل توجه از ابتلا به بیماری‌های عروق کرونر قلب (CAD)^۱ پیشگیری کند (۱۳). این نتایج به تشکیل برنامه‌ی ملی آموزش کلسترول^۲ منتهی شد. اولین پیشنهاد برای درمان و کنترل هیپرکلسترولمی توسط ATP-I^۳ در سال ۱۹۸۸ ارایه شد. پس از آن انفجاری از اطلاعات در مورد درمان و کنترل هیپرکلسترولمی به وجود آمد که به ATP-II و سپس ATP-III انجامید. تداخل اولیه در حال حاضر، تغذیه درمانی و تداخل ثانویه دارو درمانی است.

غربالگری: طبق توصیه^۳ NCEP ATP-III، اندازه‌گیری سطح پلاسمای کلسترول، تری‌گلیسرید، و HDL-C در یک نمونه خون پس از ۱۲ ساعت ناشتایی برای همه^۳ افراد بالای ۲۰ سال توصیه می‌شود. میزان LDL-C از فرمول زیر محاسبه می‌شود که به نام فرمول فریدوالد مشهور است.

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - (\text{HDL-C}) - (\text{TG} \div 5)$$

TC: کلسترول تام؛ TG: تری‌گلیسرید

این معادله از آنجا صحت می‌یابد که نسبت کلسترول موجود در VLDL به تری‌گلیسرید نزدیک به یک پنجم است. البته به شرطی که $\text{TG} < 400 \text{ mg/dL}$ باشد، چون در مقادیر بالاتر این نسبت صحت نخواهد داشت. بنابراین وقتی می‌توان معادله^۳ فوق را به کار برد که میزان تری‌گلیسرید از 400 mg/dL بیشتر نباشد. در غیر این صورت LDL باید به‌طور مستقیم اندازه‌گیری شود.

اگر LDL کمتر از 130 mg/dL (در صورت عدم ابتلای فرد به بیماری‌های عروق قلبی یا معادل‌های آن) باشد، هیچ اقدامی لازم نیست، اما اگر از 130 mg/dL بیشتر باشد، باید همه^۳ عوامل خطر مثبت و منفی برای بیماری‌های عروق قلبی بررسی شوند (جدول ۶). دیابت، بیماری شریان‌های محیطی و شریان کاروتید، آنوریسم آئورت شکمی و خطر ۱۰ ساله بیشتر از ۲۰ درصد برای حوادث قلبی عروقی بر اساس تخمین‌گر فرامینگهام، جز معادل‌های بیماری کرونری قلب، محسوب می‌شوند.

¹ Coronary Artery Disease

² National Cholesterol Education Program (NCEP)

³ Adult Treatment Panel I

جدول ۶- عوامل خطر بیماری عروق کرونر قلب (CAD)

مثبت	منفی
پرفشاری خون	HDL بیشتر از 60 mg/dL
استعمال سیگار	
$40 \text{ mg/dL} > \text{HDL}$	
سابقه خانوادگی از بیماری‌های عروق قلبی زودرس	
مرد: سن بالای ۴۵ سال	
زن: سن بالای ۵۵ سال	

برای مثال کسی که سابقه دیابت و پرفشاری خون دارد، دارای ۲ عامل خطر است. اما اگر همین فرد HDL بیشتر از 60 mg/dL داشته باشد، تعداد عوامل خطرش $1 = (-1) + 2$ می‌شود. اگر عوامل خطر فرد کمتر از ۲ باشد، پیشگیری اولیه آن است که LDL به کمتر از 160 mg/dL کاهش یابد. برای فاصله 130 mg/dL تا 160 ، رژیم درمانی سبک (قدم ۱) کافی است. اگر $LDL > 190 \text{ mg/dL}$ باشد، برای پایین آوردن آن به سطح کمتر از 130 mg/dL رژیم درمانی (تغذیه درمانی) کافی نیست و دارودرمانی هم نیاز است، اما برای فاصله 160 تا 190 mg/dL ، تغذیه درمانی به تنهایی می‌تواند نتیجه مطلوب را فراهم آورد.

اگر عوامل خطر فرد ۲ یا بیشتر از ۲ باشد، پیشگیری اولیه آن است که LDL به کمتر از 130 mg/dL تقلیل داده شود. شروع دارو درمانی، در صورتی که خطر ۱۰ ساله حوادث قلبی عروقی بر اساس تخمین گر فرامینگهام، کمتر از ۱۰ درصد باشد، از مقادیر LDL-C بیشتر از ۱۶۰ و در صورتی که بین ۱۰ تا ۲۰ درصد باشد، از مقادیر LDL-C بیشتر از ۱۳۰، توصیه می‌شود.

پیشگیری سطح دوم

برنامه‌های کاهش لیپیدهای پلاسما در مبتلایان به بیماری‌های عروق کرونر قلب در واقع همگی نوعی پیشگیری ثانویه هستند. نشان داده شده است که با کاستن از سطح لیپید پلاسما آسیب‌های آترواسکلروز دچار پسرفت می‌شوند و امکان انفارکتوس مجدد، بروز شکایات جدید، اعمال جراحی بایپس، و در نهایت مرگ و میر کاهش می‌یابد. هدف از پیشگیری ثانویه کاستن از چربی خون تا حد $LDL < 100 \text{ mg/dL}$ است. با وجود این، پس از نتایج چندین طرح بزرگ در ابتدای هزاره سوم، NCEP در سال ۲۰۰۴ هدف کاهش LDL-C را به کمتر از 70 mg/dL برای بیماران مزمن قلبی و به کمتر از 100 mg/dL برای آنها که خطر بالایی دارند ولی فاقد بیماری مزمن قلبی هستند، توصیه نموده است.

درمان هیپرلیپوپروتئینمی شامل ۲ بخش است: «تغذیه‌درمانی» و «دارودرمانی».

تغذیه درمانی

خود به دو مرحله تقسیم می‌شود:

رژیم غذایی مرحله ۱: هدف از این مرحله کاهش چربی مصرفی به کمتر از ۳۰٪ و اسیدهای چرب اشباع به کمتر از ۱۰٪ از کل کالری دریافتی روزانه و مجموع دریافت کلسترول به کمتر از 300mg است که با توصیه‌های ساده به بیمار دست‌یافتنی است.

رژیم غذایی مرحله ۲: هدف تعریف‌شده برای این مرحله کاهش چربی اشباع به کمتر از ۷٪ کل کالری روزانه و نیز کاهش کلسترول دریافتی به کمتر از 200mg در روز است. برای رسیدن به این هدف به‌طور معمول مشورت و کمک یک کارشناس تغذیه مورد نیاز است.

درمان دارویی

داروهای خط اول برای درمان هیپرکلسترولمی عبارتند از استاتین‌ها، رزین‌های اتصال‌یابنده به اسیدهای صفراوی و نیاسین. استاتین‌ها، مهارکننده آنزیم HMG-CoA ردوکتاز هستند. عمل این آنزیم تعیین‌کننده‌ترین مرحله در سرعت سنتز کلسترول در کبد است. با کاهش سنتز کلسترول در کبد، VLDL کمتری ساخته می‌شود و از سوی دیگر به علت عدم سنتز کلسترول آندوژن، برداشت LDL توسط کبد افزایش می‌یابد. استاتین‌ها همچنین باعث کاهش سطح تری‌گلیسرید در پلاسما می‌شوند. این گروه داروها به‌عنوان مهم‌ترین داروهای کاهنده LDL-C به‌طور وسیع برای پیشگیری اولیه و ثانویه بیماری کرونری قلب، به‌کار می‌روند.

عمل رزین‌های اتصال‌یابنده به اسیدهای صفراوی (مانند کلوستیرامین) جلوگیری از جذب مجدد اسیدهای صفراوی در روده‌هاست. بنابراین، با افزایش دفع اسیدهای صفراوی، کلسترول بیشتری توسط کبد برای تولید اسیدهای صفراوی مصرف می‌شود.

سازوکار عمل نیاسین هنوز به‌خوبی شناخته نشده است. به‌نظر می‌رسد نیاسین با مهار کردن ترشح VLDL از کبد باعث کاهش میزان VLDL، IDL و LDL می‌شود. از آنجا که نیاسین میزان تری‌گلیسریدهای پلاسما را نیز کاهش می‌دهد و به‌طبع عامل افزایش HDL نیز هست، به‌نظر می‌رسد انتخاب مناسبی برای درمان هیپرلیپوپروتئینمی باشد. البته به دلیل عوارض متعدد، مصرف آن را محدود شده است.

فیبرات‌ها (Fenofibrate, Gemfibrozil) به‌عنوان داروهای خط دوم همراه با یکی از داروهای فوق برای درمان هیپرکلسترولمی کاربرد دارند. اما کاربرد اصلی آنها در درمان هیپرتری‌گلیسریدمی است. به‌نظر می‌رسد عمل فیبرات‌ها تحریک‌فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز است. فیبرات‌ها باعث کاهش تری‌گلیسرید و افزایش HDL می‌شوند.

راهنمای بالینی جدید کالج قلب آمریکا-انجمن قلب آمریکا برای درمان هیپرکلسترولمی

در سال ۲۰۱۳ راهنمای بالینی جدیدی توسط کالج کاردیولوژی آمریکا^۱ (ACC-AHA) برای درمان هیپرکلسترولمی ارائه گردید (۳۴) که تفاوت‌های قابل توجهی با راهنمای قبلی ATP-III دارد: بر خلاف راهنمای ATP-III که بر اساس رسیدن به هدف خاص، درمان صورت می‌گیرد، در این راهنما، درصد کاهش LDL-C مد نظر قرار می‌گیرد. بر این اساس، استاتین‌ها بر مبنای درصد کاهش میزان LDL-C به سه دسته تقسیم می‌شوند: شدت‌های کم (کمتر از ۳۰ درصد کاهش سطح LDL-C)، متوسط (۳۰ تا کمتر از ۵۰ درصد کاهش سطح LDL-C) و زیاد (بیش از ۵۰ درصد کاهش سطح LDL-C). با حذف «اهداف درمان»، نیاز به ارزیابی مکرر LDL-C طی درمان نیست و ارزیابی LDL-C فقط مصرف دقیق دارو توسط بیمار را مشخص می‌کند.

مطالعات نشان داده است که فقط استاتین‌ها شواهدی قاطع در کاهش حوادث قلبی عروقی در پیشگیری اولیه یا ثانویه دارند و در مورد سایر داروهای کاهنده کلسترول، شواهد حمایت‌کننده کافی موجود نیست. چهار گروه افراد زیر قویاً از درمان با استاتین سود می‌برند:

- ۱- بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک (پیشگیری ثانویه)
- ۲- افراد با LDL-C بیشتر مساوی ۱۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر
- ۳- بیمار دیابتی ۴۰ تا ۷۵ ساله با $LDL-C \geq 70$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر
- ۴- افراد با $LDL-C \geq 70$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ریسک ۱۰ ساله قلبی عروقی مساوی یا بالاتر از ۷/۵ درصد (بر اساس تخمین‌گر جدید ریسک قلبی عروقی که از طریق آدرس‌های زیر، قابل دسترسی است):

<http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>

<http://www.cardiosource.org/science-and-quality/practice-guidelines-and-qualitystandards/2013-prevention-guideline-tools.aspx>.

خلاصه توصیه‌های راهنمای جدید را می‌توان در الگوریتم مشاهده نمود.

در مرور توصیه‌های راهنمای جدید، در ارتباط با گروه‌های خاصی از بیماران، با توجه به عدم وجود شواهد درمان با استاتین، توصیه‌ای یافت نمی‌شود. این گروه‌ها شامل افراد بالای ۷۵ سال بدون بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک، بیماران همودیالیزی و بیماران مبتلا به نارسایی قلبی درجات II, III, IV می‌شوند. در مورد بیماران زیر ۴۰ سال بدون بیماری قلبی-عروقی آترواسکلروتیک و سطح LDL-C کمتر از ۱۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر نیز پیشنهادی ارائه نشده است. در ارتباط با پایش عوارض درمان با استاتین‌ها، به آسیب‌های احتمالی کبدی، عضلانی و نیز بروز دیابت، توجه شده و توصیه‌هایی ارائه گردیده است.

نکته قابل توجه در مورد توصیه‌های راهنمای جدید را می‌توان در نتایج مطالعه اخیر که برای بررسی کاربرد این راهنمای بالینی در جمعیت ایرانی انجام شده است، یافت. بر اساس این مطالعه، بیش از ۷۰٪ مردان و ۴۰٪ زنان ۴۰ تا ۷۵ ساله ایرانی، کاندید درمان با استاتین هستند. ابزار جدید مورد استفاده در این راهنمای بالینی برای

^۱American College of Cardiology-American Heart Association

پیش‌بینی بروز حوادث ۱۰ ساله قلبی عروقی، باعث اضافه‌برآورد^۱ حدود ۶۰٪ در مردان و حدود ۵۰٪ در زنان ایرانی می‌گردد. البته در مجموع با در نظر گرفتن فواید درمان و محاسبات مربوط به تعداد مورد نیاز برای درمان^۲، کاربرد راهنما در جامعه ایرانی با اعمال تغییراتی، معقول به نظر می‌رسد (۳۵).

در مجموع، توجه به این نکته ضروریست که تغییرات قابل توجه راهنمای جدید علی‌رغم تاکید بیشتر بر مبتنی بر شواهد بودن توصیه‌ها و توجه خاص به دخیل کردن بیمار در تصمیم‌گیری‌های نهایی بر اساس تخمین نسبت عارضه-فایده، با انتقادهای فراوانی همراه بوده است. از جمله مهمترین انتقادهای وارد شده می‌توان به موارد زیر اشاره نمود (۳۶-۳۸):

(الف) بر اساس توصیه‌های راهنما و استفاده از ابزار تخمین‌گر خطر بیماری قلبی عروقی، به جمعیت قابل توجهی که شاید خطر حوادث قلبی عروقی چندان بالایی نداشته باشند، استاتین تجویز می‌شود. به‌عنوان مثال به هر مرد بالای ۶۲ سال بدون دارا بودن حتی یک عامل خطر، غیر از سن، باید استاتین داد.

(ب) هدف درمانی رسیدن به عدد خاص LDL-C یا non-HDL-C برداشته شده است که می‌تواند با مشکلاتی در کاربرد بالینی همراه شود.

(ج) جایگاهی برای دیگر داروهای کاهنده سطح چربی‌های خون در نظر گرفته نشده است که به‌نظر می‌رسد با منتشر شدن نتایج مربوط به اثرات بعضی از این داروها از جمله ezetimibe (۳۹) و مهارکننده PCSK9 (۴۰) بر پیامدهای قلبی عروقی، نیاز به تجدیدنظر در این زمینه باشد.

(د) همان‌طور که قبلاً نیز اشاره شد، در مورد گروه‌های خاصی از بیماران، هیچ توصیه‌ای ارائه نشده است که البته به‌نظر می‌رسد ناشی از عدم وجود کارآزمایی‌های بالینی قوی مرتبط باشد.

پیشگیری سطح سوم

تمام اقدام‌های درمانی که برای بیماری‌های عروق کرونر قلب و انفارکتوس قلبی انجام می‌شود و همچنین اقدام‌های جراحی و آنژیوپلاستی و... که برای نوتوانی و بازگشت گردش خون طبیعی به قلب انجام می‌گیرد، در واقع جزء پیشگیری ثالثیه طبقه‌بندی می‌شوند.

راهبردهای آینده در پژوهش و پیشگیری

پیشگیری ابتدایی (قبل از پیشگیری اولیه) یکی از مباحث تازه‌ی دانش اپیدمیولوژی است که اولین بار در زمینه بیماری‌های قلب و عروق مطرح گردید. منظور از پیشگیری ابتدایی جلوگیری از به وجود آمدن و حضور عوامل خطر ساز برای سلامتی است. برای پیشگیری ابتدایی مؤثر، مشارکت و تعهد دولت‌ها در سطح بالا ضروری است. امید است تا در آینده با تصویب قوانین مجامع بین‌المللی و کشوری، عوامل مضر برای سلامت بشر نظیر سیگار، رژیم‌های غذایی نامطلوب، و آلودگی هوا کمتر یا حذف شوند. نقش LDL و HDL در ایجاد و جلوگیری از

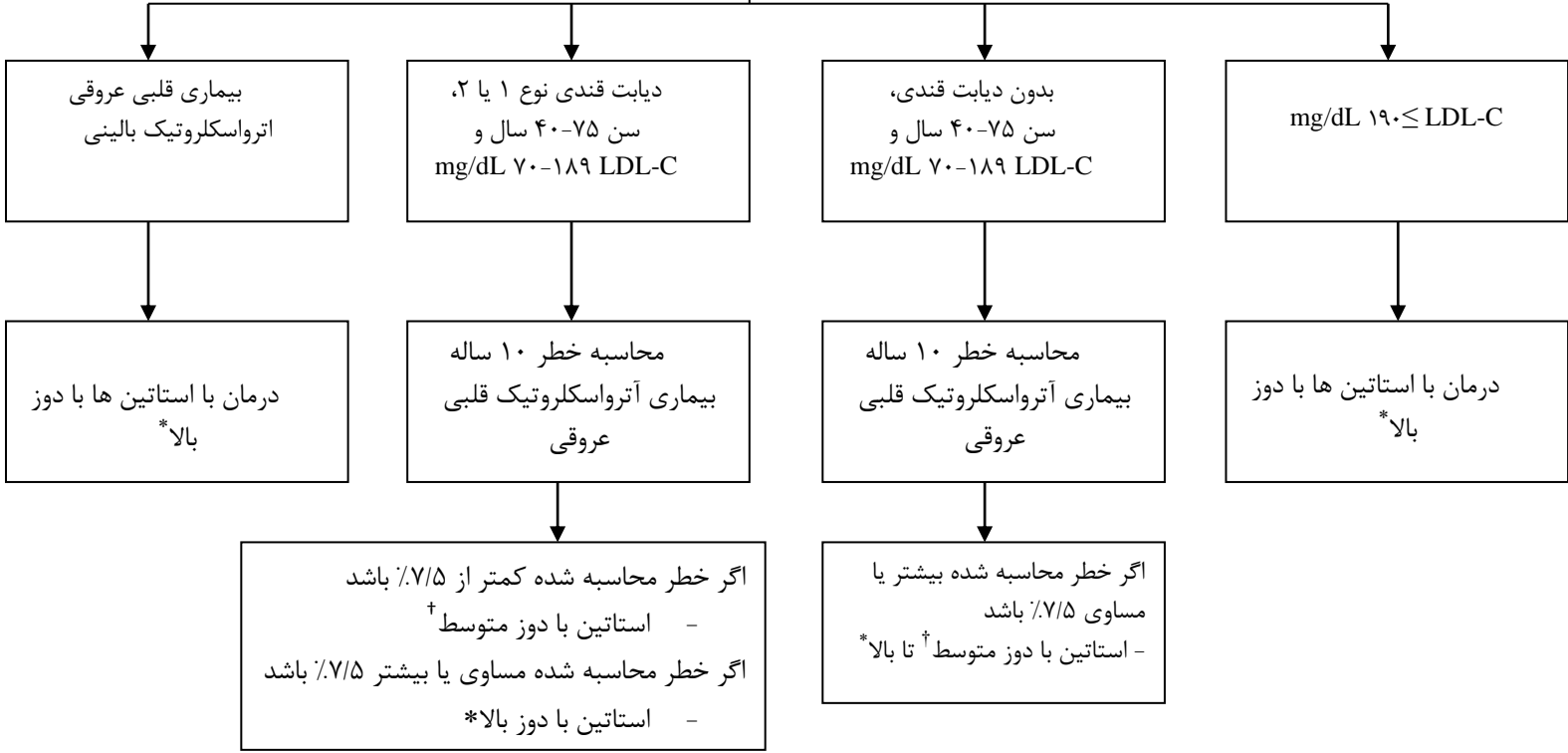
¹ Overestimate

² Number Needed to Treat

آترواسکلروز و بیماری‌های مزمن قلبی اثبات شده است. در مورد نقش شیلومیکرون‌ها و هیپرگلیسمی بعد از غذا در بروز بیماری‌های مزمن قلبی، هنوز ابهام وجود دارد و پژوهش‌های بیشتری برای روشن شدن این مطلب مورد نیاز است. ارتباط HDL بالا با تری‌گلیسرید پایین در پلاسما، این احتمال را مطرح ساخته است که اثر عوامل ضدخطر^۱ مربوط به HDL بالا ناشی از سطوح پایین‌تر تری‌گلیسرید در پلاسماهای افراد مورد مطالعه بوده باشد. راهبرد درمان برای هیپرلیپوپروتئینمی‌های ثانویه هنوز مشخص نشده است. سایر زمینه‌های مناسب برای انجام مطالعات در موضوع اختلالات لیپید عبارتند از افراد با سنین کمتر از ۴۰ سال (به‌خصوص دیابتی) یا بیشتر از ۷۵ سال، افراد مبتلا به بیماری‌های خاصی که با افزایش خطر قلبی-عروقی همراهند مانند بیماری‌های مزمن روماتولوژیک یا بیماران پیوند اعضا و نیز بررسی بیشتر عارضه دیابت ناشی از درمان با استاتین‌ها.

^۱ Anti-risk Factor

بیماران بالای ۲۱ سال بدون نارسایی قلبی یا نارسایی کلیه
تحت همودیالیز:
- غربالگری از نظر عوامل خطر ساز بیماری های قلبی عروقی
- اندازه گیری LDL-C



الگوریتم ۱- الگوریتم درمان هیپرکلسترولمی بر اساس راهنمای کالج کاردیولوژی آمریکا (ACC-AHA) (۴۱، ۳۴)

*High-intensity statin therapy: Atrovastatin 40-80 mg; Rosuvstatin 20-40 mg
† Moderate - intensity statin therapy: Atrovastatin 10-20 mg; Rosuvstatin 5-10 mg; Simvastatin 20-40 mg

منابع

1. Rader DJ, Horbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism, In: Harrison's principle of Internal Medicine: Fauci et al (eds). 17th Edition, New York, McGraw-Hill, 2008; pp 2416-290.
2. Michael S. Brown et al: The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism, in Harrison's principles of Internal Medicine: Insselbacher et al(ed). New York, McGraw-Hill, 1994, pp 2058-69.
3. Goldstein JL, et al. Familial hypercholesterolemia, in the metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. CR Scriver et al(eds). New York, McGraw-Hill, 2001; pp 2863-2913.
4. Stenberg D, Gotto AM. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels: Fifty years from bench to bedside. JAMA 1999; 282: 2043-50.
5. Tohidi M, Mohebi R, Cheraghi L, et al. Lipid profile components and incident cerebrovascular events versus coronary heart disease; the result of 9 years follow-up in Tehran Lipid and Glucose Study. Clinical biochemistry 2013;46:716-21.
۶. نوایی ل، کیمیایگر م، حاجی‌پور ر، عزیزی ف. بررسی اپیدمیولوژیک هیپرلیپیدمی و چاقی در اسلام‌شهر. پژوهش در پزشکی، سال ۲۲، شماره ۱، ص ۷۱-۸۰.
۷. شریفی ف، عزیزی ف. بررسی شیوع هیپرلیپیدمی، اضافه وزن، فشارخون بالا و میزان فعالیت بدنی در افراد دیابتی و IGT و مقایسه آن با افراد سالم در روستاهای استان زنجان. پژوهش در پزشکی، سال ۲۱، شماره ۴، ص ۴۱-۵۰.
۸. عزیزی ف. بررسی اپیدمیولوژیک فشارخون، قند و لیپیدها در ساکنین روستاهای استان تهران. گزارش تحقیقاتی به معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، ۱۳۷۸.
9. Nematipour E. Study of lipid profile and the prevalence of its disturbances in 2592 Tehran citizens. Iranian Heart J 1998; 1: 195.
10. Rafiei M, Boshtam M, Sarraf-Zadegan N. Lipid profiles in the Isfahan population: an Isfahan cardiovascular disease risk factor survey, 1994. East Mediterr Health J 1999; 5: 766-77.
11. Ouraei S, Maleki M, Noohi F, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in Tehran: Healthy Heart Project. Iranian Heart J 2001;2:28-31.
12. Sami HA, Eftekhazadeh M, Oraii S, Latifi H. Prevalence of cardiovascular risk factors in NIOC industrial workers and administration clerks. Iranian Heart J 1998; 1:127.
13. Azizi F, Rahmani M, Madjid M, et al. Serum lipid and glucose study: rationale and design. CVD Prevention 2000; 3: 242-7.
14. Azizi F, Rahmani M, Madjid M, et al. Serum lipid levels in an Iranian population of children and adolescents: Tehran Lipid and Glucose Study. Eur J Epidemiol 2001; 17: 281-8.
15. Dowse GK, Zimmet P. A model protocol for diabetes and other noncommunicable disease field survey. World Health Stat Q 1992; 45: 360-72.
16. Azizi F, Rahmani M, Emami H, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. J Soc Prev Med 2002; 47: 408-26.
17. Franklin FA Jr, Dashti N, Franklin CC. Evaluation and management of dyslipoproteinemia in children. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27:641-54.
18. National Cholesterol Education Program. highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. J Am Osteopath Assoc 1992; 92:380-8.
19. Maclean DR, Petrasovits A, Connelly PW, et al. Plasma lipids and lipoprotein reference values, and the prevalence of dyslipoproteinemia in Canadian adults. Canadian Health Health Surveys Research Group. Can J Cardiol 1996; 15: 434-44.

20. Azizi F, Rahmani M, Ghanbarian A, et al. Serum lipid levels in an Iranian adult population. *Tehran Lipid and Glucose Study. Europ J Epidemiol* 2003; 18: 311-19.
 21. Kheirandish M, Asgari S, Lotfaliany M, et al. Secular trends in serum lipid levels of a Middle Eastern adult population; 10 years follow up in Tehran lipid and glucose study. *Lipids Health Dis* 2014;23:13-20.
 22. Azizi F, Allahverdian S, Mirmiran P, et al. Dietary factors and body mass index in a group of Iranian adolescents. *Tehran lipid and glucose study. Int J Vit Nut Res* 2001; 71:123-7.
 23. Hayes KC. Saturated fat and blood lipids. *New slant on an old story Can J Cardiol* 1995; 1: 39-46.
 24. O' Connor G, Hennekens C, Willet W, et al. Physical exercise and reduced risk of non fatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1995; 12: 1147-52.
 25. Sempos CT, et al. Prevalence of high blood cholesterol among US adults. An update based on guidelines from the second report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. *JAMA* 1993; 269: 3009-14.
 26. Cannon CP, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
 27. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med* 2005; 258: 94-114.
 28. Baigent C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-78.
 29. al-Nuaim AR, al-Rubeaan K, al-Mazrou Y, al-Attas O, al-Daghari N. Prevalence of hypercholesterolemia in Saudi Arabia, epidemiological study. *Int J Cardiol* 1996; 54: 41-9.
 30. Singh RB, Rastogi V, Niaz MA, et al. Serum cholesterol and coronary artery disease in populations with low cholesterol levels: the Indian paradox. *Int J Cardiol* 1998; 65: 81-90.
 31. Lweis CE, Smith DE, Wallace DD, et al. Seven-year trends in body weight and associations with lifestyle and behavioral characteristics in black and white young adults: the CARDIA study. *Am J Public Health* 1997;87:635-42.
 32. Webber LS, Wattigney W A, Srinivasan SR, et al. Obesity studies in Bogalusa. *Am J Med Sci* 1995; 310: 53-61.
۳۳. دلاوری ع، عالیخانی س، علاء‌الدین ف، گویا م. گزارش وضعیت عوامل خطر بیماریهای غیرواگیر در جمهوری اسلامی ایران. معاونت سلامت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، مرکز نشر صدا، ۱۳۸۴.
34. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
 35. Khalili D, Asgari S, Hadaegh F, et al. A new approach to test validity and clinical usefulness of the 2013 ACC/AHA guideline on statin therapy: A population-based study. *Int J Cardiol* 2015;184:587-94.
 36. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino Sr RB, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med* 2014;370:1422-31.
 37. D'Agostino Sr R, Ansell B, Mora S, Krumholz H. Clinical decisions. The guidelines battle on starting statins. *N Engl J Med* 2014;370:1652-8.
 38. Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the treatment of dyslipidemia: mind the gaps. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1701-5.
 39. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
 40. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
 41. Keaney Jr JF, Curfman GD, Jarcho JA. A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med* 2014;370:275-8.

استئوپروز

دکتر باقر لاریجانی، دکتر حمیدرضا آقایی میبدی

استئوپروز^۱ یا پوکی استخوان شایع‌ترین بیماری متابولیک استخوان با درگیری سیستمیک اسکلت بدن است که به واسطه‌ی کاهش قدرت استخوان‌ها فرد مستعد شکستگی می‌گردد (۲، ۱). اهمیت استئوپروز در شکستگی ناشی از آن است. مرگ و میر ناشی از شکستگی‌های استئوپروز در کشورهای غربی بیش از مرگ و میر ناشی از سرطان پستان است. با افزایش امید به زندگی، تعداد افراد سالخورده و در نتیجه شیوع استئوپروز رو به افزایش است. انتظار می‌رود شیوع استئوپروز در دهه‌های آینده به‌طور قابل توجهی افزایش یابد (۳). این مسأله در کشورهای آسیایی اهمیتی خاص می‌یابد، چرا که پیش‌بینی می‌شود بیش از ۵۰٪ شکستگی‌ها در سال ۲۰۵۰ در آسیا اتفاق می‌افتد (۴). شکستگی‌های ناشی از استئوپروز، یکی از علل مهم ناتوانی و مرگ و میر است که قابل پیشگیری می‌باشد.

تعریف و اهمیت بهداشتی

پوکی استخوان از دیرباز پدیده‌ی شناخته شده‌ای بوده و در قرآن کریم هم به آن اشاره شده است (قال رَبِّ اِنِّي وَهَنَ الْعَظْمُ مِنِّي وَ...^۲)، ولی به صورت علمی اولین بار در سال ۱۹۹۳ بدین گونه تعریف شد: بیماری سیستم اسکلتی که با کاهش توده‌ی استخوانی و از دست رفتن کیفیت ریزساختار استخوان شناخته شده و منجر به افزایش خاصیت شکنندگی استخوان و افزایش خطر شکستگی می‌گردد (۵). مؤسسه‌ی ملی سلامت آمریکا نیز آن را یک بیماری اسکلتی با کاهش قدرت استخوانی که خطر شکستگی را در فرد افزایش می‌دهد، تعریف می‌کند (۶). قدرت استخوانی تحت تأثیر دو عامل عمده است: توده‌ی استخوانی و کیفیت ریزساختار استخوان. از آنجایی که امکان اندازه‌گیری کیفیت استخوان به آسانی میسر نیست، تشخیص استئوپروز بر مبنای کاهش توده‌ی استخوانی است. سازمان جهانی بهداشت (WHO)، استئوپروز را به صورت کاهش تراکم استخوان به میزان ۲/۵ انحراف معیار از متوسط حداکثر تراکم استخوان در افراد جوان و طبیعی جامعه ($T\text{-score} \leq -2/5$) تعریف کرده است. کاهش تراکم توده‌ی استخوان بین ۱- تا ۲/۵- انحراف معیار کمتر از متوسط تراکم افراد جوان و طبیعی جامعه ($T < -1$) تا $T < -2/5$ استئوپنی نامیده می‌شود و تراکم استخوان بالاتر یا مساوی یک انحراف معیار ($T\text{-score} \geq -1$) طبیعی در نظر گرفته می‌شود (۷، ۸). سازمان جهانی بهداشت همچنین کسانی را که $T\text{-score} \leq -2/5$ داشته و دچار «فراجیلیتی فراکچر^۳» یا «زودشکنی» شده‌اند، به عنوان استئوپروز شدید تلقی نموده (۳) و «زودشکنی» را

^۱ Osteoporosis

^۲ قرآن کریم، سوره مریم (س)، آیه ۴: گفت [زکریا] پروردگارا من استخوانم سست گردیده و [موی] سرم از پیری سپید گشته و ای پروردگار من هرگز در دعای تو ناامید نبوده‌ام.

^۳ Fragility fracture

بدین گونه تعریف نموده است: شکستگی‌های ناشی از صدماتی که برای شکستگی استخوان طبیعی کافی نباشد، (۸) مانند افتادن از حالت ایستاده یا با ضربه‌ی نامشخص. مبنای این تعریف بر اساس وضعیت^۱ است ولی به عنوان یک شاخص مورد توجه قرار می‌گیرد.

یافته‌های غیرطبیعی در پرتونگاری (X-ray) تا زمانی که تراکم استخوان بیش از ۳۰٪ کاهش یابد، مشاهده نمی‌شود. دانسیته‌ی به ظاهر طبیعی استخوان نیز نمی‌تواند به طور قطع رد کننده‌ی استئوپروز باشد. متداول‌ترین روشی که در اندازه‌گیری تراکم استخوان‌های مرکزی استفاده می‌شود، روش Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA) است. این روش، مؤثرترین راه تخمین ریسک شکستگی است و در سنجش تراکم استخوان، استاندارد طلایی محسوب می‌شود (۷). استئوپروز به واسطه‌ی افزایش تجمعی میزان شکستگی‌های حاصله و عوارض ناتوان کننده‌ی آن، یکی از مسایل مهم سلامت عمومی جامعه به‌شمار می‌رود. تقریباً در تمام دنیا افراد مسن بیشترین میزان رشد جمعیتی را در بین گروه‌های سنی دارند. در نتیجه حتی اگر میزان بروز شکستگی‌ها ثابت باقی بماند، میزان تخمینی شکستگی‌ها افزایش خواهد یافت (۹). سازمان جهانی بهداشت تخمین می‌زند که در سال ۲۰۵۰ حدود ۵۳۰ میلیون نفر آسیایی در سنین بالای ۶۵ سال خواهند بود و این افزایش جمعیت در کنار عوامل خطرسازی نظیر فقر غذایی کلسیم، کمبود ویتامین D، و زندگی کم تحرک، استئوپروز را تبدیل به یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی می‌کند (۱۰). شکستگی‌های ناشی از استئوپروز، همچنین بار اقتصادی زیادی را بر نظام بهداشتی جامعه تحمیل می‌کند. در بررسی‌های اخیر هزینه‌ی سالیانه‌ی شکستگی‌ها در آمریکا حدود ۱۸ میلیارد دلار و در اتحادیه‌ی اروپا حدود ۳۶ میلیارد یورو تخمین زده شده است (۱۱). محاسبه‌ی بار بیماری استئوپروز در ایران در سال ۱۳۸۰ بر اساس شاخص دالی^۲ مجموع سال‌های از دست رفته ناشی از استئوپروز را ۳۶۰۲۶ سال تخمین زد که ۱۸۷۵۷ سال متعلق به مردان و ۱۷۲۷۰ سال آن متعلق به زنان بوده است. علت بالا بودن بار بیماری در مردان به طور عمده مربوط به بیشتر بودن خطر نسبی مرگ بعد از شکستگی‌های لگن و مهره در مردان است (۱۲).

عوامل سبب شناسی

سه مکانیسم اصلی در پاتوژنز استئوپروز شناخته شده است (۱۳): ۱- عدم دستیابی به استحکام بهینه‌ی استخوان در دوران رشد و تکامل ۲- جذب بیش از حد استخوان که منجر به از دست رفتن توده‌ی استخوان و اضمحلال ساختار آن می‌شود ۳- عدم جایگزینی استخوان از دست رفته به دلیل نقایص موجود در شکل‌گیری استخوان. کمبود استروژن در ایجاد استئوپروز نقشی اساسی دارد. به همین دلیل توجه به پوکی استخوان در زنان بعد از یائسگی حائز اهمیت است. البته کمبود کلسیم، ویتامین D، و هیپرپاراتیروئیدی ثانویه نیز بر این روند تأثیر دارند. پلی‌مورفیسم گروه بزرگی از ژن‌ها نیز با تنوع تراکم استخوان و شکنندگی آن مرتبط است (۱۴). ساز و کارهای متعددی در تنظیم شکل‌گیری مجدد استخوان نقش دارند: فعالیت سلول‌های استئوبلاست و استئوکلاست،

¹Position

² Disability Adjusted Life Years (DALYs)

عملکرد سایر سلول‌های مغز استخوان، برهم کنش هورمون‌ها، سایتوکاین‌های موضعی، عوامل رشد، و فاکتورهای نسخه برداری (۱۳).

انواع استئوپروز

استئوپروز به دو دسته‌ی اولیه و ثانویه تقسیم می‌شود:

نوع اولیه (فیزیولوژی): در واقع یک فرایند ناشی از کمبود استروژن (نوع ۱) یا ناشی از روند طبیعی سالخوردگی (نوع ۲) می‌باشد (۱۵). در نوع یک استخوان اسفنجی بیشتر از دست می‌رود تا کورتیکال، ولی در نوع دو تقریباً هر دو نوع استخوان به یک میزان کاهش می‌یابند. ساز و کار (مکانیسم) دقیق این که کمبود استروژن چگونه باعث از دست رفتن استخوان می‌شود، معلوم نیست، ولی شواهد به نفع افزایش تولید سیتوکین‌هایی است که منجر به افزایش بازجذب استخوانی می‌شوند. همچنین در کمبود استروژن استخوان‌ها به اثر بازجذب هورمون پاراتیروئید حساس‌تر می‌شوند.

نوع ثانویه (پاتولوژی): حداقل ۲۰٪ از علل استئوپروز (جدول ۱) را شامل می‌شود (۱۶). مهمترین این علل، مصرف داروها به ویژه گلوکوکورتیکوئیدها است. هدف از گرفتن شرح حال، معاینه‌ها و آزمایش‌های اولیه، رد این گونه علل است.

اپیدمیولوژی توصیفی و رویداد بیماری

سیر طبیعی

میزان تراکم استخوان در افراد بالغ در هر مقطع زمانی، هم به حداکثر تراکم معدنی استخوان که در جریان تکامل در دوران جوانی حاصل شده و هم به کاهش تدریجی طی سنوات بعدی بستگی دارد (۱۷). از زمان کودکی تا حدود سن ۲۰ سالگی (۲۲-۲۸ سال در ایرانیان و ۳۲-۱۷ سال در آمریکایی‌ها) تراکم استخوان روند صعودی دارد تا فرد به حداکثر تراکم استخوان برسد (۱۴، ۱۹، ۲۰). حداکثر تراکم استخوان به مسایل مختلفی و به طور عمده به زمینه‌ی ژنتیک فرد بستگی دارد (۱۸، ۲۱) ولی مصرف کلسیم، ویتامین D و ورزش نیز در آن مؤثرند و در نتیجه به ویژه در سنین شکل‌گیری استخوان‌ها (یعنی ۱۸-۹ سالگی)، تغذیه مناسب و ورزش به همگی خانواده‌ها توصیه می‌شود (۱۴، ۲۱-۱۸). کودکانی که مرتب ورزش می‌کنند در مقایسه با آنها که ورزش نمی‌کنند، استخوان‌های محکمتری دارند. حداکثر تراکم استخوان از سن ۲۰ تا ۴۰ سالگی وارد فاز کفه می‌شود و پس از آن کاهش تراکم استخوان در افراد، در حدود ۳۵-۴۵ سالگی در هر دو جنس آغاز می‌گردد. در زنان بعد از یائسگی این کاهش شدت می‌یابد.

زنان در طی ۷-۵ سال بعد از یائسگی، ۷-۵٪ از استحکام استخوانی خود را از دست می‌دهند. تسریع روند کاهش

¹ Postmenopausal osteoporosis (Osteoporosis Type 1)

² Senile osteoporosis (Osteoporosis Type 2)

تراکم استخوان، به سن نیز وابسته است. در هر دو جنس ۱٪-۵٪ در سال بوده و از حدود ۴۰ سالگی آغاز می‌گردد (۲۱، ۲۲). روند کاهش تراکم استخوان تا پایان عمر ادامه یافته و ممکن است تحت تأثیر عواملی مانند نمایه‌ی توده‌ی بدن^۱، مصرف سیگار، الکل، و بی‌حرکی تشدید یابد (۲۲).

جدول ۱- علل استئوپروز ثانویه در بزرگسالان

بیماری‌های آندوکراین یا علل متابولیک	مشکلات تغذیه	داروها	اختلالات متابولیسم کلاژن	سایر موارد
<ul style="list-style-type: none"> هیپوگنادیسم هیپرکورتیکولیسم هیپرتیروئیدیسم هیپرپاراتیروئیدیسم هیپرپرولاکتینمی آکرومگالی پورفیری هیپوفسفاتازی دیابت ملیتوس حاملگی 	<ul style="list-style-type: none"> سندرم سوء جذب و سوء تغذیه بیماری‌های مزمن کبدی اعمال جراحی معده کمبود ویتامین D کمبود کلسیم الکلیسم 	<ul style="list-style-type: none"> تiazولیدن دیون ها گلوکوکورتیکوئیدها فنی‌توئین فنوباریتال وارفارین هپارین مصرف زیاد داروهای تیروئید آنتاگونیست GnRH لیتیوم 	<ul style="list-style-type: none"> استئوژنز ایمپرکتا هموسیستینوری سندرم اهلرز- دانلوس سندرم مارفان 	<ul style="list-style-type: none"> آرتريت روماتويد میلوم و برخی کانسرها بی‌حرکی اسیدوز توبولار کلیوی هیپرکلسیوری بیماری انسدادی مزمن ریه پیوند اعضا بیماری‌های کلسناتیک کبدی ماستوسیتوز تالاسمی ماژور

استئوپروز تا زمانی که منجر به شکستگی (معمولاً از نوع شکستگی فشاری مهره، مچ، لگن، دنده و بازو) نشود، بدون علامت باقی می‌ماند. معمولاً کمتر از یک سوم موارد استئوپروز تشخیص داده می‌شوند (۱۴). شکستگی فشاری مهره غالباً به دنبال یک استرس جزئی نظیر عطسه کردن، خم شدن یا جابجا کردن اشیای سنگین ایجاد می‌شود. نواحی توراسیک میانی و تحتانی و کمری فوقانی بیش از سایر نواحی درگیر می‌شود. درد پشت معمولاً به طور حاد آغاز شده و به پهلوها و جلو انتشار می‌یابد. درد به تدریج با گذشت چند هفته تا ماه برطرف می‌شود و با وقوع شکستگی جدید باز می‌گردد. بیماران دچار شکستگی منجر به دفورمیتی ستون فقرات، ممکن است درد پشت مزمنی داشته باشند که با ایستادن بدتر شود. در برخی از بیماران، شکستگی باعث کاهش قد فرد شده و ممکن

¹ Body mass index (BMI)

است با تغییراتی به صورت کیفوز پشتی و لوردوز گردنی همراه باشد. در برخی از بیماران، فشردگی مهره‌ها می‌تواند به آرامی و بدون علامت رخ دهد. شکستگی گردن فمور و ناحیه‌ی بین تروکانتری از ناتوان‌کننده‌ترین عوارض استئوپروز است. جهت افتادن و سقوط فرد در تعیین نوع شکستگی نقش دارد. شکستگی‌ها به ویژه در سقوط از پهلو شایع‌ترند. زیرا بافت نرم کمتری در محل ضربه وجود دارد (۱۵، ۱۸).

انتشار جغرافیایی

با توجه به افزایش امید به زندگی شیوع استئوپروز رو به افزایش است (۲۳). در تمام دنیا بیشترین رشد جمعیتی، در گروه سنی مسن دیده می‌شود (۹) و تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۳۰ این افزایش در هر دو جنس در کشورهای در حال توسعه بیشتر از کشورهای توسعه یافته باشد. بر اساس تخمین بنیاد بین المللی استئوپروز، در حال حاضر ۲۰۰ میلیون نفر از زنان سراسر دنیا دچار این بیماری هستند (۲۳). به طور کلی تخمین زده می‌شود که ۳۵٪ زنان سفیدپوست یائسه دچار پوکی استخوان در یکی از نواحی لگن، کمر یا انتهای ساعد هستند (۲۴). بر اساس مطالعه‌ی NHANS^۱ شیوع استئوپروز لامبار یا گردن فمور در افراد بالای ۵۰ سال آمریکایی، ۱۰/۳٪ (۲۵) و در کانادا ۱۵/۸٪ (۲۶) گزارش شده است. همچنین مطالعات انجام شده در استرالیا نشان می‌دهد حدود ۶۶٪ افراد بالای ۵۰ سال دچار استئوپروز یا استئوپنی هستند (۲۷).

در کشورهای آسیایی وضعیت کمی متفاوت است. شیوع استئوپروز در زنان ۵۰ تا ۷۹ ساله‌ی ژاپنی بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت برای نواحی فقرات کمری، گردن فمور، و انتهای ساعد به ترتیب ۳۸، ۱۱/۶ و ۵۶/۸ درصد بوده است (۲۸). در زنان تایلندی بالای ۴۰ سال، شیوع استئوپروز تعدیل شده برای سن، ۱۹/۸ و ۱۳/۶ درصد به ترتیب برای نواحی لومبار و فمورال گزارش شده است (۲۹) و در چین میزان بروز استئوپروز در سال ۱۹۹۷ حدود ۶/۶٪ بوده است و تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۱۰ به ۸/۲٪ برسد (۳۰).

بر خلاف تصور عمومی، استئوپروز بیماری زنان نیست و در مردان هم به طور قابل ملاحظه‌ای دیده می‌شود (۲۳) به طوری که در آمریکا ۲۰٪ موارد استئوپروز یا توده استخوانی پایین، در مردان است (۳۱). در کانادا از هر چهار زن یکی و از هر هشت مرد یک نفر، (۳۲، ۳۳) در انگستان از هر سه زن یکی و از هر ۱۲ مرد یک نفر، (۳۴) و از زنان و مردان بالای ۵۰ سال که در اروپای مرکزی و غربی زندگی می‌کنند به ترتیب ۶۰۰ و ۳۰۰ هزار نفر دچار استئوپروز هستند (۳۵).

اطلاعات محدودی در مورد کشورهای خاور میانه وجود دارد. در لبنان شیوع استئوپروز در افراد ۷۹-۵۰ ساله در زنان برای نواحی فقرات کمری و گردن فمور، ۴۴٪، رادیوس ۳۱٪ و در مردان به ترتیب برای نواحی فقرات کمری و گردن فمور ۲۳ و ۳۸ درصد بوده است (۳۶). در عربستان سعودی ۲۸/۲٪ از زنان و ۳۷/۸٪ آقایان بالای ۵۰ سال استئوپروتیک هستند (۳۷). شیوع استئوپروز در زنان ۶۹-۵۰ ساله‌ی قطری، ۳۴/۷٪ گزارش شده است (۳۸).

¹ The National Health and Nutrition Examination Survey

مطالعه ایران

استئوپروز در کشورهای غربی یک مسأله سلامت عمومی است. بنابراین، تحقیقات و تبلیغات زیادی را به دنبال داشته و سبب افزایش توجه به استئوپروز شده است، در حالی که در کشورهای در حال توسعه در مورد جایگاه این بیماری در بین سایر بیماری‌ها شواهد کافی وجود نداشته است. در این راستا در ایران، مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران با کمک وزارت بهداشت و دانشگاه‌های علوم پزشکی مشهد، شیراز، تبریز و بوشهر طرح جامع پیشگیری، تشخیص و درمان استئوپروز در کشور (IMOS)^۱ را بر روی نزدیک به ۶۰۰۰ نفر در سال‌های ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۳ انجام داده است. اهداف اصلی این مطالعه عبارت بودند از:

۱- تعیین میزان طبیعی تراکم استخوان در جمعیت ایرانی

۲- تعیین میزان ویتامین D سرم در ایران

۳- انجام اقدامات پیشگیرانه برای استئوپروز و عوارض آن

۴- پیگیری و درمان بیماران و انجام مراقبت‌های برنامه ریزی شده

این مطالعه نشان داد که حداکثر تراکم معدنی استخوان در زنان ایرانی در سنین ۲۵ تا ۳۵ سالگی و در مردان در سنین ۲۵ تا ۴۰ سالگی ایجاد می‌شود. با توجه به اختلافات ژنتیکی و نژادی، این مقادیر در مقایسه با سایر کشورها، پایین‌تر از آمریکا و اروپای شمالی ولی بالاتر از کشورهای شرق آسیا مثل فیلیپین و ژاپن بوده است. در هر دو جنس بعد از ۴۰ سالگی بتدریج تراکم معدنی استخوان کاهش یافته و بعد از ۴۵ سالگی در زنان و ۵۰ سالگی در مردان این کاهش شدت بیشتری پیدا می‌کند (۳۹). بطوری که نهایتاً ۷۷٪ زنان و ۴۸٪ مردان مورد مطالعه مبتلا به استئوپروز بوده‌اند (۴۰). با افزایش سن شیوع افزایش یافته و در افراد بالای ۵۰ سال میزان استئوپروز و استئوپنی به ترتیب در زنان ۲۲/۲ و ۵۹/۹ درصد و در مردان به ۱۱ و ۵۰/۱ درصد می‌رسد. استئوپروز در ناحیه‌ی گردن ران، در یک درصد از افراد جامعه در سنین زیر ۵۰ سال دیده می‌شود. این میزان در گروه‌های سنی بالاتر افزایش می‌یابد به طوریکه نزدیک به یک چهارم افراد بالای ۶۰ سال به آن مبتلا هستند. ضعف استخوان یا استئوپنی نیز در ۲۵٪ افراد زیر ۵۰ سال و بیش از نیمی از افراد بالای ۶۰ سال دیده می‌شود. شیوع استئوپروز و استئوپنی در زنان کمی بیش از مردان مشاهده شد (جدول ۲).

جدول ۲- نسبت شیوع استئوپروز و استئوپنی استخوان گردن ران به تفکیک جنسیت و گروه‌های سنی

گروه‌های سنی	استئوپروز		استئوپنی	
	مرد	زن	مرد	زن
کمتر از ۵۰ سال	۱/۳ (۰/۷-۲/۵)*	۰/۷ (۰/۴-۱/۳)	۲۶/۳ (۲۳/۷-۲۹/۲)	۲۳ (۲۱-۲۵/۲)
۵۰-۶۰ سال	۷/۶ (۵/۲-۱۱/۱)	۷/۹ (۵/۸-۱۰/۸)	۴۷/۹ (۴۲/۹-۵۳/۶)	۴۸/۱ (۴۴/۵-۵۲)
۶۰ سال و بالاتر	۲۲/۳ (۱۷/۹-۲۷/۷)	۲۸/۶ (۲۳/۲-۳۵/۲)	۵۷ (۵۱/۷-۶۲/۹)	۵۲/۵ (۴۶/۶-۵۹/۱)

* اعداد به صورت درصد (حدود اطمینان ۹۵٪) نمایش داده شده‌اند.

^۱ Iranian Multicentric Osteoporosis Study (IMOS)

شیوع پوکی استخوان در مهره‌های کمر به وضوح بیشتر از استخوان ران است ولی ضعف استخوان تفاوت زیادی ندارد. شیوع پوکی استخوان در کمر با افزایش سن افزایش یافته و در زنان به طور چشمگیری از مردان بیشتر است (جدول ۳). اما شیوع ضعف استخوان کمرالگوی متفاوتی دارد، به طوریکه شیوع ضعف استخوان در ۵۰ تا ۶۰ سالگی به اوج می‌رسد و پس از آن کاهش می‌یابد. به طور کلی در افراد بالای ۵۰ سال، ۷۰٪ زنان و ۵۰٪ مردان دچار استئوپروز و یا استئوپنی هستند. در یک متآنالیز، که فقط بر اساس اطلاعات تراکم معدنی استخوانی مهره‌های کمری انجام شده است، شیوع استئوپروز مهره ای کمری ۰/۱۷ (حدود اطمینان ۰/۹۵: ۰/۲ - ۰/۱۳) و استئوپنی ۰/۳۵ (حدود اطمینان ۰/۹۵: ۰/۳۹ - ۰/۳) گزارش شده است (۴۱).

جدول ۳ - نسبت شیوع استئوپروز و استئوپنی مهره‌های کمر به تفکیک جنسیت و گروه‌های سنی

گروه‌های سنی	استئوپروز		استئوپنی	
	مرد	زن	مرد	زن
کمتر از ۵۰ سال	۳/۶(۲/۶-۵/۱)	۲(۱/۳-۳/۱)	۲۸/۳(۲۵/۴-۳۱/۵)	۲۰/۵(۱۸/۹-۲۲/۲)
۵۰-۶۰ سال	۱۵/۵(۱۱/۶-۲۰/۷)	۲۰/۲(۱۶/۹-۲۴/۳)	۴۵/۱(۳۹/۸-۵۱)	۵۰/۸(۴۶/۷-۵۵/۴)
۶۰ سال و بالاتر	۲۷/۲(۲۱/۹-۳۳/۹)	۴۶/۵(۳۹/۹-۵۴/۲)	۳۸/۷(۳۲/۲-۴۶/۴)	۳۹/۳(۳۲/۲-۴۶/۶)

* اعداد به صورت درصد (حدود اطمینان ۹۵٪) نمایش داده شده اند.

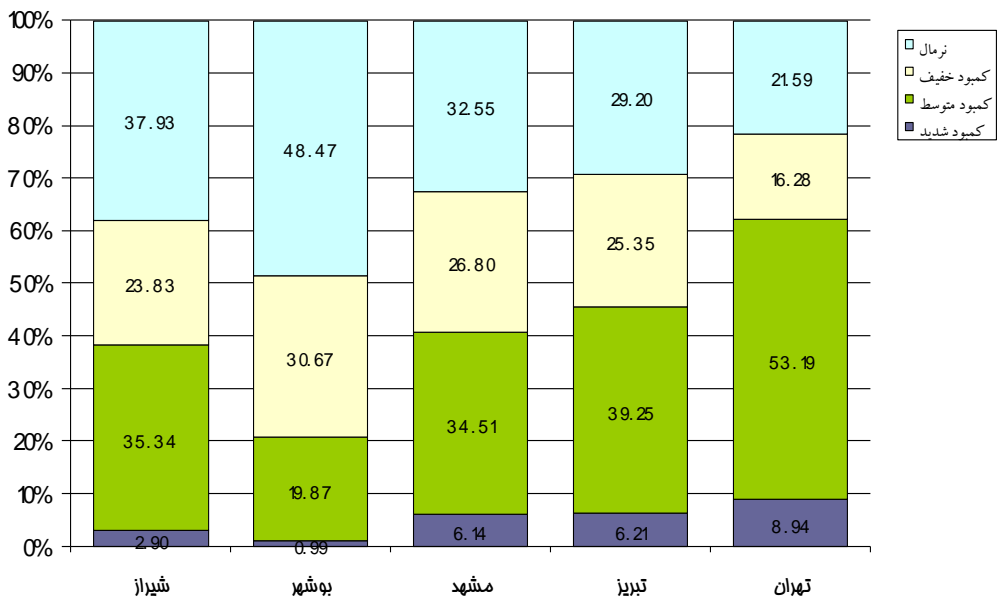
کمبود ویتامین D

اگر سطوح ویتامین D سرم را بر اساس تغییرات هورمون پاراتیروئید بدین صورت تقسیم بندی نماییم که کمبود شدید کمتر یا مساوی ۱۲/۵، کمبود متوسط ۱۲/۵ تا ۲۵، کمبود خفیف ۲۵ تا کمتر یا مساوی ۳۵ و مقادیر طبیعی بالاتر از ۳۵ نانوگرم بر میلی لیتر در نظر گرفته شود، (۴۲) مطالعه‌ی IMOS نشان داد که درصد بالایی از جامعه مبتلا به درجاتی از کمبود ویتامین D هستند: ۷۷/۳٪ مردان و ۷۵/۷٪ زنان کمتر از ۵۰ سال. شیوع کمبود ویتامین D در سنین بالاتر کمی کاهش می‌یابد، به طوریکه در ۵۰ تا ۶۰ سالگی به ۷۴/۴٪ در مردان و ۶۰/۳٪ در زنان و در سنین بالای ۶۰ سال به ۶۹/۳٪ در مردان و ۴۸/۸٪ در زنان می‌رسد. نزدیک به ۴ درصد مردان و ۸ درصد زنان کمتر از ۵۰ سال مبتلا به کمبود شدید ویتامین D هستند. در سنین ۵۰ تا ۶۰ سال، حدود ۴/۵ درصد و بالای ۶۰ سال ۳ درصد زنان و مردان به کمبود شدید آن دچار هستند (جدول ۴) (۴۳). به طور کلی ۴۰ تا ۸۰ درصد افراد جامعه دچار درجاتی از کمبود ویتامین D هستند. وضعیت توزیع کمبود ویتامین D در کشور نشان می‌دهد این توزیع در سنین کمتر از ۵۰ سال، یکنواخت نیست. در بقیه‌ی سنین، گرچه این ناهمگونی کاهش می‌یابد و مقادیر به هم نزدیک می‌شوند، همچنان استان بوشهر حداقل شیوع کمبود ویتامین D را در کشور دارد. کمبود متوسط و شدید در تهران از همه‌ی شهرها بیشتر و بوشهر از همه کمتر است (نمودار ۱). سه استان دیگر در حد واسط و تقریباً یکسان از نظر کمبود متوسط و شدید ویتامین D قرار دارند. تنها ۲۵٪ از جمعیت زیر ۵۰ سال ایران و ۱۳٪ از ساکنین کمتر از ۵۰ سال تهران در محدوده‌ی طبیعی ویتامین D قرار دارند.

جدول ۴- شیوع کمبود ویتامین D به تفکیک جنسیت و سن

گروه سنی (سال)	کمبود شدید ویتامین D		کمبود متوسط ویتامین D		کمبود خفیف ویتامین D	
	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن
کمتر از ۵۰	۳/۷ (۲/۶-۴/۸)	۷/۱ (۵/۹-۸/۳)	۴۳/۵ (۴۰/۷-۴۶/۲)	۴۷/۱ (۴۴/۸-۴۹/۴)	۲۹/۳ (۲۶/۳-۳۲/۲)	۱۵/۵ (۱۳/۹-۱۷/۲)
۵۰-۶۰	۴/۵ (۲/۱-۶/۸)	۴/۷ (۲/۵-۶/۸)	۴۱/۲ (۳۵/۸-۴۶/۷)	۳۶/۵ (۳۱/۷-۴۱/۴)	۲۲/۴ (۱۷/۸-۲۷/۱)	۱۵/۸ (۱۲/۲-۱۹/۴)
بیشتر از ۶۰	۳/۴ (۱/۳-۵/۶)	۲/۰ (۰/۲-۳/۸)	۴۰/۸ (۳۵/۱-۴۶/۵)	۳۵/۵ (۲۹/۴-۴۱/۶)	۲۰/۸ (۱۶/۰-۲۵/۶)	۷/۸ (۴/۳-۱۱/۳)

کمبود ویتامین D یکی از مسایل شایع در دیگر کشورها است، به طوری که تخمین زده می‌شود حدود یک میلیارد نفر در سراسر جهان مبتلا به درجاتی از کمبود ویتامین D هستند. بر اساس مطالعات به عمل آمده این میزان در مردان و زنان مسن ساکن اروپا و ایالات متحده از ۱۰-۴۰٪ متغیر بوده است و سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم در بیش از ۵۰٪ زنان یائسه‌ای که برای استثوپروز درمان می‌شده‌اند کمتر از حد قابل قبول بوده است. حتی در مناطق آفتابی هم این مساله شایع بوده، به طوری که در مطالعات انجام شده در عربستان سعودی، امارات متحده عربی، لبنان، ترکیه، هند و استرالیا ۵۰-۳۰٪ بالغین و کودکان سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرمی کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی لیتر داشته‌اند (۴۴). مطالعات کمبود ویتامین D در بیماران استثوپروزی در جدول ۵ خلاصه شده‌اند.



نمودار ۱- وضعیت کمبود ویتامین D به تفکیک شهرها در مطالعه IMOS

جدول ۵- خلاصه‌ی مطالعات انجام شده از میزان کمبود ویتامین D در استئوپروز

پژوهشگر	جمعیت مورد مطالعه	مکان مطالعه	فصل	حجم میانگین سن نمونه (سال)	شیوع کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین D (درصد)	تعریف سطح پایین ویتامین D سرم (نانوگرم در میلی لیتر)
Isaia, ۲۰۰۳	خانم های مسن مراجعه کننده به مرکز استئوپروز	ایتالیا	همه فصول	۷۰۰	۲۷	< ۵
Plotnikoff, ۲۰۰۳	اقوام مختلف مراجعه کننده با درد مزمن اسکلتی-عضلانی	مینوزتا	همه فصول	۱۵۰	۳۳	< ۸
Carnevale, ۲۰۰۴	بیماران هیپرپاراتیروئیدی اولیه	ایتالیا	همه فصول	۵۰	۲۷	< ۱۲
Harwood, ۲۰۰۴	خانم های با شکستگی لگن	انگلیس	نامشخص	۱۵۰	۷۰	< ۱۲
Glowacki, ۲۰۰۳	خانم های سفیدپوست یائسه با استئوآرتروز	بوستون	همه فصول	۶۸	۲۲	< ۱۵
Segal, ۲۰۰۴	بیماران بستری با شکستگی لگن	اسرائیل	همه فصول	۹۶	۶۰	< ۱۵
GomezAlonso, ۲۰۰۳	جمعیت سالم در مطالعه استئوپروز	اسپانیا	همه فصول	۲۶۸	۶۷	< ۱۸
Holick, ۲۰۰۵	خانم های یائسه ای که برای استئوپروز درمان می شده اند	آمریکای شمالی	پاییز/ زمستان	۱۵۳	۵۲	< ۳۰
Blau, ۲۰۰۴	خانم های مراجعه کننده به درمانگاه استئوپروز	کالیفرنیا جنوبی	پاییز/ زمستان	۲۵۲	۵۳	< ۳۰
Simonelli, ۲۰۰۵	بیماران بستری با شکستگی غیرتروماتیک	مینوزتا	پاییز/ زمستان	۸۲	۹۷	< ۳۰

جدول ۶- عوامل خطر استئوپروز

عوامل خطر مینور	عوامل خطر ماژور
• آرتریت روماتوئید	• سن بیشتر از ۶۵ سال [†]
• سابقه قبلی پرکاری تیروئید	• شکستگی فشاری مهره
• مصرف طولانی مدت ضدتشنجها	• شکستگی استئوپروتیک پس از ۴۰ سالگی [†]
• مصرف کم کلسیم غذایی	• سابقه شکستگی استئوپروتیک در بستگان درجه اول [†]
• مصرف بیش از حد الکل	• سابقه مصرف گلوکوکورتیکوئید سیستمیک بیش از ۳ ماه
• مصرف بیش از حد قهوه	• سندرمهای سوء جذب
• مصرف سیگار	• هیپرپاراتیروئیدی اولیه
• وزن کمتر از ۵۷ کیلوگرم	• بالا بودن احتمال زمین خوردن
• کاهش وزن ۱۰٪ نسبت به وزن ۲۵ سالگی	• وجود استئوپنی در گرافی ساده استخوان
• مصرف طولانی مدت هپارین	• هیپوگنادیسم
	• یائسگی زودرس

[†]این عوامل (علاوه بر پایین بودن BMD)، در پیشگویی خطر شکستگی استئوپروتیک اهمیت دارند.

شکستگی‌های ناشی از استئوپروز

شکستگی مهم‌ترین تظاهر استئوپروز است. شکستگی‌های هیپ، تنه‌ی مهره، و انتهای ساعد به عنوان شکستگی‌های اصلی استئوپروز در نظر گرفته می‌شوند (۹). با بررسی مطالعات انجام شده، از بین ریسک فاکتورهای ذکر شده، فقط چهار مورد همراهی مستقل با شکستگی‌های استئوپروتیک داشته‌اند: پایین بودن میزان BMD، سابقه‌ی زودشکستگی (فراجیلیتی فراکچر) قبلی، سن و سابقه خانوادگی استئوپروز (۳). با هر انحراف معیار کاهش BMD از میزان پایه، خطر شکستگی دو برابر می‌شود (۴۷). در افراد بالای ۵۰ سال، نزدیک به ۵۰٪ زنان و حدود ۲۰٪ مردان تا پایان عمر دچار شکستگی استئوپروتیک خواهند شد (۴۸). خطر شکستگی بعدی (در هر ناحیه) در بیمارانی که سابقه‌ی شکستگی قبلی داشته‌اند (هر دو جنس) ۱/۸۶ برابر بیشتر (با حدود اطمینان ۹۵ درصد ۱/۷۵-۱/۹۸) از افراد بدون سابقه شکستگی است (۴۹). در مطالعه‌ی شکستگی‌های استئوپروتیک (۵۰)، سابقه‌ی مادری شکستگی مفصل ران^۱ یک عامل خطر مهم برای شکستگی مفصل ران در زنان مسن بوده است. در یک مطالعه با استفاده از ۹ بانک اطلاعاتی جمعیتی، دیده شده است که استفاده از ترکیب عوامل خطر بالینی و میزان تراکم معدنی استخوان، حساسیت و ویژگی بالاتری نسبت به هر یک به تنهایی در پیش بینی شکستگی‌های استئوپروتیک به دست می‌دهد (۵۱).

شکستگی‌های مفصل ران، ناتوان کننده‌ترین عارضه‌ی استئوپروز است که نیازمند بستری در بیمارستان بوده،

^۱ Hip

موجب افزایش مرگ و میر می شود (۵۲). در اکثر موارد شکستگی به دنبال زمین خوردن اتفاق می افتد (۹). بعد از شکستگی مفصل ران، مرگ و میر ۲۰-۱۰٪ در یک سال اول افزایش می یابد و بیشترین خطر مرگ در شش ماه اول بعد از شکستگی است (۵۳). شیوع شکستگی مهره در مرد و زن تقریباً مشابه است و فقط حدود یک سوم شکستگی های مهره ای ثبت شده در رادیولوژی توسط پزشک متخصص ویزیت شده و در کمتر از ۱۰٪ موارد منجر به بستری در بیمارستان می شود (۹). فقط حدود یک چهارم موارد شکستگی مهره به دنبال زمین خوردن اتفاق می افتد و در اکثر موارد در حین انجام فعالیت های معمول مانند خم شدن یا بلند کردن یک جسم سبک رخ می دهد (۵۴). شکستگی های انتهای ساعد بیشتر در زنان رخ می دهد، که در نیمی از موارد بالای ۵۰ سال دارند. بروز آن در مردان پایین است و با افزایش سن خیلی بیشتر نمی شود (۹).

بر اساس اطلاعات مطالعه IMSAI^۱ که در ۶۵ شهر از ۹ استان در ایران انجام شد، میزان بروز خام شکستگی مفصل ران (به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر) در مردان ۱۱۵/۲ و در زنان ۱۱۵/۶ مورد در سال است. نسبت زن به مرد در شکستگی های لگن به دنبال زمین خوردن ۱/۲ بوده است (۵۵). میزان بروز به صورت تصاعدی بعد از ۶۰ سالگی در هر دو جنس افزایش یافته، با هر دهه افزایش سن سه برابر می شود. در مقایسه با کشورهای آسیایی (بجز چین) میزان شکستگی مفصل ران در زنان ایرانی کمتر بوده، در مردان در حد واسط دیگر کشورها است. جدول ۷ مقایسه ای از گزارش های شکستگی مفصل ران در کشورهای مختلف را نشان می دهد (۵۶). بر اساس یک مطالعه کوهورت گذشته نگر در کشور، میزان بروز کلی شکستگی (استئوپروزی و ترومایی) ۳۵۹/۱ مورد به ازای هر ده هزار نفر در سال گزارش شده است. همچنین میزان بروز شکستگی استئوپروزی ماژور و مفصل ران به ترتیب ۶۱/۳ و ۲۵/۲ مورد به ازای هر ده هزار نفر در سال و تخمین ده ساله هر گونه شکستگی استئوپروزی ماژور ۱۰/۷۵ درصد ($P < 0.004$) بوده است (۵۷).

پیشگیری سطح اول

با توجه به این که تغییر ریزساختار استخوان به دنبال کاهش توده ای استخوانی عمدتاً غیرقابل برگشت است، پیشگیری از ایجاد پوکی استخوان نسبت به درمان آن ارجحیت دارد. مؤثرترین اقدام های پیشگیرانه را می توان در زمان رشد و نمو اسکلت بدن با هدف فراهم نمودن شرایط مناسب در جهت افزایش حداکثر توده ای استخوانی (PBM)^۲ و کاهش از دست رفتن استخوان با افزایش سن یا علل ثانویه، اعمال نمود (۱۴). زمان رسیدن به PBM به طور دقیق مشخص نیست ولی در بیشتر افراد در دهه ای سوم زندگی است (۵۸). مطالعه بر روی دوقلوهای همسان نشان داده است که ۶۰-۷۰٪ از PBM را ژنتیک فرد تعیین می نماید و باقی آن، تحت تأثیر عوامل محیطی قرار دارد (۵۹). یکی از صاحب نظران عقیده دارد استئوپروز، بیماری دوران کودکی است (۶۰) که این گفته نشان دهنده ای اهمیت دستیابی به حداکثر PBM در سنین پایین تر است. از دست رفتن توده ای استخوانی سریعاً پس از رسیدن به PBM شروع می شود.

^۱ Iranian Multi-center Study on Accidental Injuries (IMSAI)

^۲ Peak bone mass (PBM)

جدول ۷- میزان بروز سالیانه (استاندارد شده برای سن) شکستگی مفصل ران در هر ۱۰۰ هزار مرد و زن ۵۰ ساله یا بالاتر در جوامع مختلف

نسبت زن به مرد	میزان استاندارد شده برای سن		مکان و زمان مطالعه
	زن	مرد	
آفریقا			
۱/۴	۷۹/۹	۵۷/۷	مراکش، رابات؛ ۲۰۰۲
آسیا			
۱/۱	۸۵/۷	۸۰/۵	چین، بیجینگ؛ ۱۹۹۶
۰/۹	۸۷/۸	۱۰۱/۳	چین، شنیانگ؛ ۱۹۹۴
۱/۳	۱۶۴/۶	۱۲۷/۳	ایران؛ ۲۰۰۳
۲/۴	۲۱۲/۵	۸۷/۴	مالزی؛ ۱۹۹۷-۱۹۹۸
۲/۳	۲۶۱/۶	۱۱۲/۶	تایلند؛ ۱۹۹۷-۱۹۹۸
۲/۸	۲۹۷/۳	۱۰۷/۳	ژاپن، توتوری؛ ۱۹۹۴
۱/۵	۳۱۶/۰	۲۱۶/۶	کویت، بومی کویت؛ ۱۹۹۵-۱۹۹۲
۱/۷	۴۰۱/۶	۲۳۶/۲	کویت، غیر بومی کویت؛ ۱۹۹۵-۱۹۹۲
۲/۷	۴۳۱/۷	۱۶۲/۹	سنگاپور؛ ۱۹۹۸-۱۹۹۷
۲/۵	۴۸۴/۳	۱۹۳/۰	هنگ کنگ؛ ۱۹۹۸-۱۹۹۷
۲/۱	۴۹۶/۸	۲۳۳/۴	تایوان؛ ۲۰۰۰-۱۹۹۶
آمریکای شمالی			
۲/۵	۵۱۱/۵	۲۰۱/۶	ایالات متحده، مینسوتا؛ ۱۹۹۱-۱۹۸۹
۲/۸	۵۵۳/۵	۱۹۷/۲	ایالات متحده؛ ۱۹۸۹-۱۹۸۸
آمریکای جنوبی			
۲/۸	۱۶۸/۴	۵۹/۳	برزیل، سوبرال؛ ۲۰۰۰-۱۹۹۶
اقیانوسیه			
۲/۵	۴۷۵/۱	۱۹۱/۸	نیو والز جنوبی؛ ۲۰۰۰-۱۹۹۹
۲/۷	۵۰۴/۲	۱۸۷/۸	استرالیا؛ ۱۹۹۶-۱۹۹۴
اروپا			
۲/۵	۳۴۶/۰	۱۳۷/۸	سوئیس؛ ۱۹۹۲
۲/۸	۳۵۴/۷	۱۲۷/۴	آلمان غربی سابق؛ ۱۹۹۶
۲/۶	۳۹۹/۴	۱۵۴/۵	آلمان شرقی سابق؛ ۱۹۹۶
۲/۹	۴۱۸/۲	۱۴۳/۶	انگلستان؛ ۱۹۹۸-۱۹۹۷
۲/۳	۴۶۹/۹	۲۰۱/۷	یونان؛ ۱۹۹۲
۲/۳	۷۰۹/۵	۳۰۲/۷	سوئد؛ ۱۹۹۱
۲/۲	۷۶۳/۶	۳۵۲/۰	نروژ، ترودلگ؛ ۱۹۹۸-۱۹۹۷
۲/۳	۹۲۰/۷	۳۹۹/۳	نروژ، اسلو؛ ۱۹۹۷-۱۹۹۶

از دست رفتن PBM در زنان قبل از یائسگی با سرعت کمتر (کمتر از ۴٪ در سال) در نواحی مفصل ران و مهره آغاز می شود و در سال های اول بعد از منوپوز شدت یافته، میزان کاهش توده ی استخوانی سه برابر می شود. ولی در مردان توده ی استخوانی با سرعت کم و به طور عمده در ناحیه ی مفصل ران به تدریج با بالا رفتن سن کاهش می یابد (۶۱).

اقداماتی را که به منظور رسیدن به حداکثر PBM می توان انجام داد، به دو دسته ی کلی تقسیم می نمایند: درمان های دارویی و غیردارویی. درمان های دارویی عموماً نقشی در بهبود رسیدن به حداکثر PBM ندارند مگر در شرایط خاص؛ مثلاً جایگزینی هورمونی در موارد کمبود آن (۶۲) یا تجویز مقادیر فارماکولوژیک ویتامین D در مصرف طولانی داروهای ضد تشنج (۶۳). در درمان های غیردارویی، تأکید بر داشتن تغذیه ی سالم، دریافت کافی کلسیم و ویتامین D، فعالیت ورزشی مناسب، و عدم مصرف دخانیات است (۱۴).

پیشگیری سطح دوم

در این مرحله هدف ثابت نگه داشتن یا کند نمودن سرعت کاهش توده ی استخوانی و حتی در صورت امکان اقدام به افزایش آن است. از آنجایی که پوکی استخوان «بیماری خاموش» نامیده شده است و تا زمانی که منجر به شکستگی نشود بدون علامت باقی می ماند، یکی از مهمترین اقدام های پیشگیرانه افزایش آگاهی افراد جامعه و کادر بهداشتی - درمانی از بیماری پوکی استخوان، نحوه ی کنترل، و درمان آن است. با تشخیص زودرس بیماری در مراحل اولیه، مراقبت و درمان مناسب بیماران می توان از بروز شکستگی که مهمترین عارضه ی پوکی استخوان است، جلوگیری نمود.

غربالگری

برای غربالگری استئوپروز تلفیقی از اندازه گیری BMD و ارزیابی بالینی خطر شکستگی استفاده می شود (۵۱، ۶۴). راهبردهای مختلفی در مورد اندازه گیری BMD در برنامه های غربالگری وجود دارد (۶۵) و اتفاق نظر در انجام گسترده ی BMD برای غربالگری استئوپروز وجود ندارد (۶۶)، چنانکه در برخی از کشورها (مانند انگلستان) در حال حاضر غربالگری جمعیتی برای استئوپروز توصیه نمی شود (۶۷). دلایلی هم برای آن وجود دارد: یک بار اندازه گیری BMD فقط تخمین کمی از وضعیت توده ی استخوانی در حال حاضر به دست می دهد و نشان دهنده ی میزان کاهش آن در آینده نیست. علاوه بر آن، عامل های دیگری هم در پیشگویی احتمال شکستگی اهمیت دارند (۵۰). همچنین شواهد مستقیم کمی از کارآزمایی های بالینی وجود دارد که غربالگری و مداخلات بعدی بتواند پیامدهای پوکی استخوان را کاهش دهد. مطالعات انجام شده در این زمینه عمدتاً در مورد تأثیر بیس فوسفونات بر روی زنان یائسه ی استئوپروتیک است و قابل تعمیم به همه ی افراد نیست. از سوی دیگر، هیچ مرز مشخصی برای BMD وجود ندارد که بتوان بروز یا عدم بروز شکستگی را بر اساس آن برای انجام مداخلات درمانی تعیین نمود و برخی افراد بدون معیارهای استئوپروز BMD نیز دچار شکستگی می شوند (۶۶).

مواردی که اتفاق نظر بیشتری در مورد آنها وجود دارد و در آنها توصیه به اندازه گیری BMD می شود، عبارتند از:

- ۱- تمامی زنان با سن ۶۵ سال یا بیشتر (۳، ۱۴، ۶۶، ۷۳-۶۸)
- ۲- زنان ۶۴-۵۰ ساله (۷۲، ۶۵) یا یائسه‌ی کمتر از ۶۵ سال (۱۴، ۷۲-۶۹) واجد عامل‌های خطر (ریسک فاکتورهای) استئوپروز
- ۳- مردان با سن ۷۰ سال یا بیشتر یا سن ۵۰ سال یا بیشتر همراه با عامل‌های خطر استئوپروز (۶۹، ۷۰)
- ۴- پایش پاسخ به درمان استئوپروز (۳، ۱۴، ۶۹، ۷۰)

درمان

مهمترین اهداف درمانی جلوگیری از بروز شکستگی و ارزیابی خطر شکستگی است. BMD نباید به عنوان تنها نمایه‌ی موفقیت درمانی در نظر گرفته شود، چون مداخلات درمانی ممکن است باعث افزایش قابل توجهی در BMD نگردد (۷۳). اقدام‌های درمانی را می‌توان به دو دسته‌ی کلی تقسیم نمود: غیر دارویی و دارویی. برای کاهش سرعت از دست رفتن توده‌ی استخوانی، تمامی اقدام‌های توصیه شده برای حفظ سلامتی استخوان‌ها باید اعمال گردد، مانند دریافت کافی کلسیم و ویتامین D، فعالیت ورزشی مناسب، و عدم مصرف دخانیات. در افراد بالای ۵۰ سال دریافت ۱۲۰۰ میلی گرم کلسیم در روز (مواد غذایی + مکمل) (۳۱، ۳۲) و ۱۵۰۰ تا دو هزار واحد ویتامین D₃ در روز توصیه می‌گردد (۷۴). درمات‌آنالیز کارآزمایی‌های بالینی تجویز مقادیر کمتر ویتامین D تأثیر کمی در کاهش خطر شکستگی داشته است (۴۴). فعالیت‌های ورزشی باعث افزایش توده‌ی استخوانی می‌شود (۷۵) و با افزایش قدرت عضلانی (۷۶، ۷۷) به حفظ تعادل بدن کمک می‌کند و میزان شکستگی را کاهش می‌دهد (۷۶، ۷۸). برای این افراد، روزانه حداقل ۳۰ دقیقه فعالیت ورزشی (پیاده روی سریع) در اکثر روزهای هفته توصیه می‌شود (۷۹). متاآنالیز مطالعات نشان داده است که مصرف دخانیات با کاهش توده‌ی استخوانی (۸۰) خطر شکستگی را افزایش می‌دهند (۸۱) و همواره شروع یا ادامه‌ی مصرف دخانیات باید منع شود. یکی از مهم‌ترین اقدام‌های دیگری که باید در نظر گرفته شود، پیشگیری از زمین خوردن سالمندان است. سقوط و زمین خوردن عامل مهم آسیب (۸۲) و علت دو سوم از مرگ‌های ناشی از صدمات سهوی در افراد مسن است (۸۳). هم میزان بروز و هم شدت عوارض ناشی از آن بعد از ۶۰ سالگی افزایش می‌یابد. به طوری که حداقل ۲۵٪ افراد در سنین ۶۵ سال و بیشتر، یک بار در سال زمین می‌خورند (۸۴). اکثر زمین خوردن‌ها در منزل اتفاق می‌افتد. یک بار زمین خوردن ممکن است باعث ایجاد نگرانی و ترس از راه رفتن و از دست دادن اطمینان شخص به خود گردد و فرد به خاطر ترس، فعالیت‌های خود را شدیداً محدود نماید (۸۵، ۸۶). عامل‌های مستعد کننده برای زمین خوردن را می‌توان به سه دسته عوامل داخلی (ضعف اندام تحتانی، اختلال‌های تعادلی و اختلال بینایی)، عوامل خارجی (مصرف داروهای خواب آور، سایکوتروپیک، و دیورتیک)، و عوامل محیطی (نور کم محیط، راه رفتن بر روی سطوح لغزنده، و استفاده ازقالیچه‌هایی که زیر پا لیز می‌خورند) تقسیم نمود (۸۱).

درمان‌های دارویی را می‌توان به دو دسته‌ی کلی تقسیم نمود: داروهایی که عمدتاً بازجذب استخوانی را کاهش

می‌دهند^۱ و داروهایی که ساخت استخوان‌ها را بیشتر افزایش می‌دهند^۲ (۸۷). عمده داروهای دسته اول شامل بیس‌فوسفونات‌ها، تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده‌های استروژن^۳، کلسیتونین، و جایگزینی هورمون‌های جنسی است. از داروهای آنابولیک، بیشترین دارویی که استفاده می‌شود، تری‌پاراتاید است که هورمون پاراتیروئید صناعی با زنجیره کوتاه‌تر می‌باشد. استرونتیوم رانات^۴ و دنوسوماب^۵ از دیگر داروهای این دسته هستند. بیس‌فوسفونات‌ها بیشترین گروه دارویی هستند که در دهه گذشته در درمان استئوپروز استفاده شده‌اند. از طریق اثر بر استئوکلاست‌ها بازجذب استخوانی را کاهش می‌دهند (۸۸). نتایج کارآزمایی‌های بالینی نشان داده است که این داروها خطر شکستگی‌های مهره‌ای را ۴۰-۵۰٪ و غیر مهره‌ای (مشمتمل بر مفصل ران) را ۲۰-۴۰٪ کاهش داده‌اند (۸۹). شایعترین عوارض جانبی آنها عوارض گوارشی است که اغلب وابسته به دوز است (۳).

افراد کاندید درمان

در اکثر راهنماهای بالینی شروع درمان بر اساس میزان BMD به همراه عامل‌های خطر شکستگی توصیه شده است. معیاری که در اکثر کشورها مورد قبول است و برای درمان استئوپروز زنان یائسه استفاده می‌شود، معیار پیشنهادی بنیاد ملی استئوپروز^۶ است (۶۹). در موارد زیر توصیه به درمان می‌شود:

- وجود شکستگی مفصل ران یا مهره (بالینی یا رادیولوژیک)
- وجود $T\text{-score} \leq -2/5$ در مهره، گردن فمور یا مفصل ران
- در افرادی که $-1 < T\text{-score} < -2/5$ داشته و تخمین خطر شکستگی بر اساس ابزار FRAX^۷ در ۱۰ سال آینده بالا باشد. بدین صورت که خطر شکستگی ۱۰ ساله مفصل ران بیشتر از ۳٪ یا شکستگی استئوپروتیک ماژور بیشتر از ۲۰٪ تخمین زده شود (۹۰). این آستانه درمانی برای جمعیت آمریکا بوده و اثر هر یک از متغیرهای استفاده شده در این ابزار برای تعیین آستانه درمان در جوامع مختلف می‌تواند متفاوت باشد. این ابزار هنوز در ایران بر اساس اطلاعات جمعیتی اعتبار سنجی نشده است.

پیشگیری سطح سوم

در این مرحله هدف کاهش علایم حاصل از شکستگی و بدشکلی‌های ناشی از آن و بازگرداندن حداکثر توانایی‌های بیمار است. دستیابی به این اهداف بستگی به میزان ارتباط بیمار با پزشک در تداوم درمان و استفاده از امکانات موجود دارد (۱۴). شکستگی‌های ناشی از استئوپروز اغلب منجر به درد شدیدی می‌شود. این درد معمولاً خیلی به

¹ Antiresorptive agents

² Anabolic agents

³ Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

⁴ Strontium ranelate

⁵ Denosumab

⁶ National Osteoporosis Foundation (NOF)

⁷ WHO fracture risk model (Fracture Risk Algorithm (FRAX®); www.NOF.org; www.shef.ac.uk/FRAX)

طول نمی‌انجامد اما گاهی حتی بعد از بهبود یافتن شکستگی نیز درد ادامه پیدا می‌کند. این درد مزمن می‌تواند باعث اختلال در خواب، بی‌قراری و افسردگی شود که هر کدام از این مشکلات می‌تواند وضعیت بیمار را بدتر نماید. درد ممکن است بر وضعیت قرار گیری بدن فرد اثر گذارد و فشار زیادی به عضلات و لیگامان‌ها وارد سازد. این حالت ممکن است به صورت یک سیکل معیوب عمل نماید، به طوری که کشیدگی عضلات باعث بدتر شدن و طولانی‌تر شدن مدت زمان درد شود. از طرف دیگر به خاطر ترس از این درد، بیمار ممکن است در وضعیت‌های خمیده و نامناسب خود را نگه دارد که این مساله منجر به گرفتگی بیشتر عضلات نیز می‌شود (۹۱). درمان‌های دارویی و غیردارویی جهت کاهش درد وجود دارد که پزشک می‌تواند با توجه به شرایط بیمار، مناسب‌ترین آنها را انتخاب نماید.

مساله‌ی مهم دیگری که باید مد نظر قرار گیرد پیشگیری از شکستگی‌های بعدی است. برای کاهش بروز شکستگی بعدی، همه‌ی بیماران با زود شکنندگی استخوان (فراجیلیتی فراکچر) باید از نظر استئوپروز بررسی و درمان شوند، که متأسفانه در اکثر موارد این امر نادیده گرفته می‌شود (۹۴-۹۲).

هدف نهایی، بازگرداندن فرد به سطح قبلی عملکرد است. میزان عملکرد قبلی و موقعیت زندگی فرد، اغلب بیشتر از آسیب ناشی از شکستگی، بر نتیجه‌ی توانبخشی تأثیر دارد. کسانی که دچار زودشکستگی می‌شوند، غالباً زنان سالخورده با چندین بیماری همراه دیگر و وضعیت تغذیه‌ای نامناسب هستند که توانایی انجام فعالیت‌های روزانه‌ی خود را نداشته، اختلال حرکتی نیز دارند، به گونه‌ای که روابط اجتماعی آنها نیز تحت الشعاع واقع می‌شود و تعاملات اجتماعی محدود شده‌ای دارند. متخصص طب فیزیکی، فیزیوتراپیست، و کاردرمانگر، با روش‌های مختلفی بعد از یک شکستگی می‌توانند جهت شروع مجدد فعالیت‌های روزانه به این بیماران کمک نمایند. فیزیوتراپیست، درد و ناراحتی بیمار را با استفاده از روش‌هایی مانند ماساژ و حرکت دادن مفصل و استفاده از یخ و کمپرس گرما برطرف می‌سازد. این روش‌ها در برطرف کردن اسپاسم عضلانی و درد ناشی از شکستگی مهره‌ای نیز مؤثر هستند. علاوه بر این، یک برنامه‌ی ورزشی می‌تواند با تقویت عضلات پشت در کاهش درد و بهبود عملکرد افراد سودمند باشد. تکنیک‌های توانبخشی که توسط کاردرمانگر آموزش داده می‌شوند به فرد کمک می‌کند که طرز صحیح حرکت در طی فعالیت‌های روزمره را یاد بگیرد و در نتیجه به کاهش درد و پیشگیری از سقوط منجر می‌گردد. یکی دیگر از مواردی که در طی دوره‌ی بهبودی پس از یک شکستگی باید مورد توجه قرار گیرد، سازگار شدن با تغییراتی است که در اثر آن شکستگی ممکن است برای فرد ایجاد شود. در بسیاری از موارد، بیمار در طی اولین تجربه‌ی شکستگی، متوجه وجود استئوپروز می‌شود. پذیرش روانی این بیماری، سازگار شدن با درد ناشی از شکستگی و توانبخشی، ممکن است برای بیمار سخت باشد. در این صورت بیمار باید در مورد ماهیت بیماری استئوپروز، تغییرات سبک زندگی، و فعالیت‌هایی که می‌تواند منجر به سلامت استخوان شود، آموزش‌های لازم را ببیند. تغییراتی مانند ترک سیگار، تغییر عادات غذایی، حفظ وضعیت صحیح، و ورزش کردن برای بیماران مفید است ولی پذیرش این تغییرات در زندگی و رعایت آنها برای بیمار ممکن است سخت باشد. بنابراین، داشتن حمایت‌های فیزیکی و عاطفی از جانب خانواده، دوستان، مشاورین، و سایر بیمارانی که در شرایط مشابه به سر می‌برند، می‌تواند در سازگار شدن بیمار با مشکلات ناشی از یک بیماری مزمن، کمک کننده باشد.

منابع

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285:785.
2. Hossein-nezhad A, Maghbooli Z, Bandarian F, et al. Association of Bone mineral Density and life Style in Men. Iranian J Publ Health 2007; 51-56.
3. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002; 167(10 Suppl):S1-34.
4. Lau EM, Lee JK, Suriwongpaisal P, et al. The Incidence of Hip Fracture in Four Asian Countries: The Asian Osteoporosis Study (AOS). Osteoporos Int 2001; 12:239-243.
5. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94:646-50.
6. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statements 2000; 17:1-45. [http://consensus.nih.gov/cons/111/111_intro.htm]
7. World Health Organization; Report of a WHO study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical report series 843. Geneva; 1994.
8. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva: WHO; 1998:59.
9. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet 2006; 367:2010-18.
10. Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, et al. Impact of hip and vertebral fractures on quality adjusted life years. Osteoporosis International 2001; 12:1042-9.
11. Compston J. Osteoporosis: Social and Economic Impact. Radiologic Clinics of North America 2010; 48:477-482.
12. Abolhassani F, Mohammadi M, Soltani A. Burden of osteoporosis in Iran. Iranian J Publ Health 2004; 18-28.
13. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 2005; 115:3318-25.
14. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Pract 2010; 16(Suppl 3):1-37.
15. Rosen C. Osteoporosis. In: Goldman L, et al (eds). Cecil's Textbook of Medicine, 23rd ed Philadelphia, WB Saunders, 2008, pp 1879-88.
16. Hudec SM, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. Endocr Pract 2013; 19:120-128..
17. McGuigan FE, Murray L, Gallagher A, et al. Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. J Bone Miner Res 2002; 17:1273-9.
18. Larijani B, Mohajeri Tehrani MR, et al. Osteoporosis, global and Iranian aspects. Iranian J Publ Health 2004, A supplementary issue on osteoporosis: 1-17.
19. Vatanparast H, Baxter-Jones A, Faulkner RA, et al. Positive effects of vegetable and fruit consumption and calcium intake on bone mineral accrual in boys during growth from childhood to adolescence: the University of Saskatchewan Pediatric Bone Mineral Accrual Study. Am J Clin Nutr 2005; 82:700-6.
20. Kardinaal AF, Ando S, Charles P, et al. Dietary calcium and bone density in adolescent girls and young women in Europe. J Bone Miner Res 1999; 14:583-92.
21. Shepherd AJ. An overview of osteoporosis. Altern Ther Health Med 2004; 10:26-34.
۲۲. لاریجانی ب، مهاجری تهرانی م، حمیدی ز، سلطانی ا، پژوهی م. استئوپروز، تشخیص، پیشگیری و درمان. باروری و ناباروری. ۱۳۸۳؛ شماره ۱: ۲۴-۵.
23. Middle East and North Africa consensus on osteoporosis. J Musculoskelet Neuronal Interat 2007; 7:131-43.

24. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Connor MK, et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1915-23.
25. Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United State based on bone mineral density at the femoral neck and lumbar spine. *J Bone Miner Res* 2014; 29:2520-2.
26. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2000; 11:897-904.
27. Henry MJ, Pasco JA, Nicholson GC, Kotowicz MA. Prevalence of osteoporosis in Australian men and women: Geelong Osteoporosis Study. *Med J Aust* 2011;195:321-22.
28. Iki M, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Bone Mineral Density of the Spine, Hip and Distal Forearm in Representative Samples of the Japanese Female Population: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. *Osteoporos Int* 2001; 12:529-537.
29. Limpaphayom KK, Taechakraichana N, Jaisamrarn U, et al. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women. *Menopause* 2001; 8: 65-9.
30. Liu ZH, Zhao YL, Ding GZ, Zhou Y. Epidemiology of primary osteoporosis in China. *Osteoporos Int* 1997; 7: S84-S87.
31. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1802-22.
32. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Assoc J* 2010; 182:1864-73.
33. Jackson SA, Tenenhouse A, Robertson L. Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2000; 11:680-7.
34. Byers RJ, Hoyland JA, Braidman IP. Osteoporosis in men; a cellular endocrine perspective of an increasingly common clinical problem. *J Endocrinol* 2001; 168:353-62.
35. National & Regional Osteoporosis Guidelines. International Osteoporosis Foundation Web site. Available at: <http://www.iofbonehealth.org/national-regional-guidelines.html> (Accessed Jan4, 2016).
36. Maalouf G, Salem S, Atallah P, et al. Bone mineral density of the Lebanese Reference Population. *Osteoporosis Int* 2000; 11:756-64.
37. Ardawi MS, Maimany AA, Bahksh TM, et al. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi Arabs. *Osteoporosis Int* 2005; 16:43-55.
38. Hammoudeh M, Al-Khayarin M, Zirie M, Bener A. Bone density measured by dual energy X-ray absorptiometry in Qatari women. *Maturitas* 2005; 52:319-27.
39. Larijani B, Moradi Zirkohi A, Hossein-nezhad A, et al. Peak Bone Mass Measurement in Iranian Healthy Population. *Iranian J Publ Health*, 2007:63-69.
40. Khashayar P, Aghaei Meybodi HR, Rezai Homami M, et al The Prevalence of Osteoporosis in an Iranian Population. *J Clin Densitom* 2010; 13:112.
41. Irani AD, Poorolajal J, Khalilian A, et al. Prevalence of osteoporosis in Iran: A meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2013; 18: 759-66.
42. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, et al. Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran *BMC Public Health* 2004; 4:38.
43. Heshmat R, Bahrami A, Nabipour I, Larijani B, et al. Vitamin D Deficiency in Iran: A Multi-center Study among Different Urban Areas. *Iranian J Publ Health* 2008:72-78.
44. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
45. Geusens P, Hochberg MC, van der Voort DJ, Pols H, van der Klift M, Siris E. Performance of risk indices for identifying low bone density in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:629-37.

۴۶. سلطانی ا، لاریجانی ب، صداقت م، ادیبی ح، حمیدی ز، شازندی ح، خلیلی فرغ، حسین نژاد آ. بررسی عوامل خطر ساز استئوپروز در زنان یائسه مراجعه کننده به واحد سنجش تراکم معدنی استخوان مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران. طب جنوب. ۱۳۸۱؛ شماره ۱: ۹۲-۸۲.

47. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254-9.
48. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000; 11:669-74.
49. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375-82.
50. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73.
51. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033-46.
52. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010; 152:380-90.
53. Center J, Nguyen T, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878-82.
54. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992; 7:221-27.
55. Naghavi M, Jafari N, Alaeddini F, Akbari MS (eds) (2004) *Epidemiology of injuries resulting from unintentional accidents*, 2nd edn (in Persian). Ministry of Health and Medical Education, Undersecretary for Health, Tehran, Iran.
56. Moayyeri A, Soltani A, Larigani B, et al. Epidemiology of hip fracture in Iran: results from the Iranian Multicenter study on accidental Injuries. *Osteoporos Int* 2006; 17:1252-57.
57. Gafoori S, Keshtkar AA, Khashayar P, et al. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2014;13:93.
58. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000; 11:985-1009.
59. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 1987; 80:706-10.
60. Dent, CE. Keynote address: Problems in metabolic bone disease. *Proceedings of the International Symposium on Clinical Aspects of Metabolic Bone Disease* 1973; 1-7.
61. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002; 13:105-12.
62. Bex M, Bouillon R. Growth hormone and bone health. *Horm Res* 2003; 60:80-6.
63. Alison MP. The association between antiepileptic drugs and bone disease. *Epilepsy Curr.* 2003; 3: 91-95.
64. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:164-71.
65. Kanis JA; Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005; 16:229-38.
66. U.S. Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2014. Available at: <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/guide/index.html> (Accessed Jan6, 2016).
67. UK National Screening Committee's (UK NSC) formal policy position on screening for osteoporosis in postmenopausal women. March 2013. Available at: legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=276 (Accessed on Jan6, 2016).

68. Jeremiah MP, Unwin BK, Greenawald MH. Diagnosis and management of osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2015;92:261-8.
69. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. The Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation (NOF) guideline. *Osteoporos Int*. 2014; 25: 2359–81.
70. The 6th ISCD Position Development Conference. 2015 ISCD official Positions-Adult. Available at: <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult> (Accessed on Jan 4, 2016).
71. El-Hajj Fuleihan G, Baddoura R, Awada H, et al. First update of the Lebanese guidelines for osteoporosis assessment and treatment. *J Clin Densitom* 2008; 11:383-96.
72. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17:23-24.
73. American Academy of Family Physicians. 2015 Clinical Preventative Services Recommendations. Available at: <http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/definitions/cps.html> (Accessed Jan 6, 2016).
74. Holick MF, Ninkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911–30.
75. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7):CD000333.
76. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, et al. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 129:81-8.
77. Turner CH. Exercise as a therapy for osteoporosis: the drunk and the street lamp, revisited. *Bone* 1998; 23:83-5.
78. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002 ;288:2300-6.
79. United States, Public Health Service, Office of the Surgeon General. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. U.S. Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Atlanta, Ga 1996.
80. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001; 68:259-70.
81. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:155-62.
82. Falls in older people: assessing risk and prevention. National Institute for Clinical Excellence (NICE) Clinical guideline 161, 12 June 2013. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg161/chapter/recommendations> (Accessed Jan 2, 2016).
83. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(1):148-57.
84. Milat AJ, Watson WL, Monger C, et al. Prevalence, circumstances and consequences of falls among community-dwelling older people: results of the 2009 NSW Falls Prevention Baseline Survey. *NSW Public Health Bulletin* 2011; 22: 43-8.
85. Brown AP. Reducing falls in elderly people: A review of exercise interventions. *Physiother Theory Pract* 1999; 15:59-68.
86. Tinetti ME, Williams CS. The effect of falls and fall injuries on functioning in community-dwelling older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998;53:M112..
87. Shoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:747-53.

88. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25:97-106.
89. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:570-78.
90. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Dawson-Hughes B, Melton LJ 3rd, McCloskey EV. The effects of a FRAX revision for the USA. *Osteoporos Int* 2010; 21:35-40.
91. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and prevention of fragility fractures. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication; no. 142). Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN142.pdf> (Accessed Jan2, 2016).
92. Torgerson DJ, Dolan P. Prescribing by general practitioners after an osteoporotic fracture. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:378-9.
93. Bellantonio S, Fortinsky R, Prestwood K. How well are community-living women treated for osteoporosis after hip fracture? *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1197-204.
94. Harrington JT, Broy SB, Derosa AM, Licata AA, Shewmon DA. Hip fracture patients are not treated for osteoporosis: a call to action. *Arthritis Rheum* 2002; 47:651-4.

سندرم تخمدان پلی کیستیک

دکتر فهیمه رضانی تهرانی

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱ یکی از شایعترین بیماری‌های غدد درون ریز در زنان سنین باروری می‌باشد. این سندرم اختلالی ناهمگون، چند علیتی و از نظر ژنتیکی بسیار پیچیده است که با وقوع یکسری از علائم مرتبط با عدم تعادل هورمونی در دختران و زنان سنین باروری بروز می‌نماید. ابتلا به این سندرم شایعترین علت نازایی در زنان است که بدنبال نقص عملکرد تخمدان و عدم تخمک گذاری در زنان مبتلا به PCOS رخ می‌دهد (۱). تظاهرات بالینی این بیماری به دنبال تولید بیش از اندازه آندروژن‌ها توسط تخمدان‌ها و در پاره‌ای از موارد توسط غدد فوق کلیه اتفاق می‌افتد. افزایش غیر طبیعی آندروژن‌ها موجب اختلال در بلوغ فولیکول‌های تخمدانی شده که تخمک گذاری را با مشکل مواجه ساخته و به دنبال آن موجب ایجاد نازایی می‌گردد. تظاهرات بالینی این بیماری متنوع بوده و بیشتر بصورت اختلالات قاعدگی نظیر افزایش فواصل قاعدگی (الیگو منوره)/ قطع قاعدگی (آمنوره) و افزایش علائم یا هورمون‌های مردانگی (هیپر آندروژنیسم / هیپر آندروژنمی) هستند که با تظاهرات پرمویی (هیرسوتیسم)، جوش (آکنه)، پوست چرب و ریزش مو با الگوی مردانه (آلوپسی آندروژنیک)، همراه می‌باشند. اگرچه این سندرم در بین زنان لاغر نیز مشاهده می‌شود ولی غالب این بیماران چاق هستند و این احتمال که بروز بیماری‌های متابولیک نیز در این بیماران بالاتر باشد مورد بحث محافل علمی جهان می‌باشد.

اولین بار این سندرم توسط اشتین و لوونتال در سال ۱۹۳۶ به دنیای پزشکی معرفی شد و بعدها به نام سندرم تخمدان پلی کیستیک معروف گردید. دلیل این نامگذاری مورفولوژی خاص تخمدان‌ها در افراد بیمار است که کیست‌های تخمدانی همانند دانه‌های تسبیح در نمای سونوگرافیک دیده می‌شوند. نمای پلی کیستیک بعنوان یکی از ویژگی‌های تشخیصی در این بیماران به کار گرفته می‌شود (۱). پس از اثبات ارتباط PCOS با افزایش مقاومت به انسولین، افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک، این سندرم به عنوان یک بیماری متابولیک به جای یک بیماری تولید مثل صرف در دنیا مورد توجه واقع گردید. خطر ابتلا به هیپرپلازی اندومتر و نئوپلازی در زنان مبتلا به PCOS افزایش می‌یابد (۲)، لذا بررسی عوامل موثر بر این امر نیز حائز اهمیت می‌باشد. بررسی عوامل سبب شناختی این بیماری می‌تواند تا حدودی ماهیت پیچیده این بیماری را آشکار سازد.

سبب شناسی

علت سندرم تخمدان پلی کیستیک بطور کامل شناخته نشده است. اما شواهد حاکی از وجود یک صفت پیچیده است که در هنگام بلوغ آشکار می‌گردد (۳، ۴). عوامل ارثی و غیر ارثی در بروز فنوتیپ بیماری دخیل هستند (۵).

¹ Polycystic ovarian syndrome

اما برداشت غالب این است که PCOS نتیجه تداخل عملکرد تعدادی از صفات ژنتیکی ذاتی تخمدان با یک یا تعدادی از دیگر عوامل مادرزادی یا محیطی است که سبب استروئیدوژنز غیر طبیعی شده و باعث بروز PCOS می‌گردد (۶). وراثت، مقاومت به انسولین، در معرض قرار گرفتن آندروژن‌های افزایش یافته مادری در هنگام جنینی، وزن کم هنگام تولد، آدرنارک و بلوغ زودرس و التهاب‌ها و چاقی، تعدادی از عوامل خطر دخیل در بروز PCOS هستند (۳، ۷-۱۰). صفات ارثی، مسئول بیش از ۷۰ درصد PCOS هستند (۳، ۱۱، ۱۲). به نظر می‌رسد عوامل خانوادگی مرتبط با سندرم متابولیک (مقاومت به انسولین و/ یا چاقی) در هر دو والد بخصوص در پدر از عوامل بنیادی در بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک باشد (۱۳-۱۵).

بطور تاریخی PCOS به عنوان نتیجه اختلالات ترشح گنادوتروپین‌ها در دوران بلوغ در نظر گرفته می‌شود (۱۶). اخیراً شواهد قابل توجهی نشان می‌دهند که PCOS بطور بنیادی نتیجه اختلال در استروئیدوژنز تخمدان‌ها بوده و از آنجایی که استروئیدوژنز ارتباط تنگاتنگی با اختلالات متابولیک دارد جزء کلیدی آن یعنی مقاومت به انسولین در این رابطه مورد تأیید می‌باشد. هیپرانسولینمی منتج از مقاومت به انسولین مهمترین عامل ذاتی اختلالات استروئیدژنیک در PCOS شناخته شده است (۱۷، ۱۸). هیپرانسولینمی جبرانی در پاسخ به مقاومت به انسولین، ارتباط تنگاتنگی با عدم تخمک گذاری در PCOS دارد. مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به PCOS که تخمک گذاری دارند کمتر از بیماران مبتلا به PCOS که تخمک گذاری ندارند، می‌باشد (۷). هرگونه درمانی در خصوص کاهش مقاومت به انسولین عملکرد تخمدانها و بدنبال آن تخمک گذاری را بهبود می‌بخشد (۱۹-۲۱). چاقی یکی از دلایل متداول در ایجاد مقاومت به انسولین می‌باشد. کاهش وزن بطور فاحشی شاخص‌های حساسیت به انسولین را در بیماران PCOS بهبود بخشیده و سبب بهبود اختلال قاعدگی و تخمک گذاری در این زنان می‌شود (۲۲، ۲۳).

علائم

علائم این سندرم می‌تواند همزمان با شروع قاعدگی در بیماران بروز نماید. نوع و شدت بیماری از فردی به فردی دیگر متغیر است. اما شایعترین علامت آن بی‌نظمی قاعدگی می‌باشد که به شکل‌های کاهش یا افزایش فواصل قاعدگی تا قطع کامل قاعدگی بروز می‌نماید. نازایی یکی از علائم بیماری است که به دنبال اختلالات تخمک گذاری اتفاق می‌افتد. از آنجایی که این سندرم با افزایش آندروژن‌های سرم و کاهش هورمون‌های زنانه همراه است ممکن است با برخی ویژگی‌های مردانه نظیر موارد زیر همراه باشند:

- هیپرسوتیسم
- کاهش سائز پستانها
- کلفت شدن صدا
- کاهش و نازک شدن موها همراه با ریزش مو با الگوی مردانه
- آکنه و پوست چرب
- تیرگی‌های پوستی در برخی از نواحی بدن (آکانتوزیس نیگریکنس) و بیشتر نواحی گردن، کشاله ران، زیر پستانها و زیر بغل

علائم دیگری همچون افزایش وزن، ظاهر پلی کیستیک تخمدان‌ها در نمای سونوگرافیک، دردهای لگنی، خشم، اضطراب، افسردگی و آپنه هنگام خواب از دیگر علائم این سندرم می‌باشد. ترشحات غیر طبیعی گنادو تروپین‌ها در بسیاری از مبتلایان به PCOS (نه همه آنها) دیده می‌شود که بیشتر بصورت افزایش ترشح LH می‌باشد (۲۴، ۲۵). احتمال تشخیص LH افزایش یافته در سرم افرادی که نمونه خونی آنها در اواخر دوره قاعدگی گرفته شده باشد و یا افرادی که قرص‌های ضدبارداری خوراکی مصرف می‌کنند نیز دیده می‌شود (۲۴).

اختلالات قاعدگی در پاره‌ای از بیماران همزمان با شروع دوره‌های قاعدگی شروع می‌شود. به طور متوسط دوره‌های طبیعی قاعدگی در زنان بین ۲۸ تا ۳۵ روز با حداکثر ۱۴ تا ۲۱ روز دوره فاز فولیکولار و ۱۴ روز فاز لوتئال در نظر گرفته می‌شود (۲۶، ۲۷). در نژادهای مختلف و تحت تاثیر عوامل محیطی، روزهای دوره‌های قاعدگی در افراد مختلف متفاوت می‌باشد. به این منظور دوره‌های ۲۱ تا ۳۵ روزه در زنان طبیعی تلقی شده و افزایش و کاهش این فاصله غیر طبیعی و غالباً نشان از اختلالی در دستگاه تولید مثلی زنان دارد. در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک فاصله دوره‌های قاعدگی به دلیل اختلال در تخمک‌گذاری اکثراً طولانی‌تر از حالت عادی بوده و گاهی با قاعدگی‌های سه ماه یکبار مواجه می‌شویم. در حدود ۱۵-۱۰٪ مبتلایان دچار کاهش فواصل قاعدگی به کمتر از ۲۱ روز یکبار می‌باشند. بطور کلی تعداد ۱۰ دوره قاعدگی در سال و یا کمتر، بعنوان لیگواوولاسیون و بیش از ۱۴ قاعدگی در سال، به عنوان پلی منوره در نظر گرفته می‌شوند.

هیپر آندروژنیسم/هیپر آندروژنی

هیپر آندروژنیسم/ هیپر آندروژنیسم یکی از ویژگی‌های تشخیصی سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌باشد. بیش از سه چهارم یا ۸۲٪ از بیماران مبتلا به PCOS با شواهدی از هیپر آندروژنیسم همراه هستند (۲۸، ۲۹) که گاه با ایجاد تغییر در ظاهر افراد (هیرسوتیسم)، آکنه، ریزش موی مردانه و گاه بدون وجود نمای ظاهری و فقط با انجام آزمایش و تعیین سطح سرمی آندروژن‌های فرد (هیپر آندروژنیسم) مشخص می‌شود. شکل ظاهری افزایش آندروژن غالباً بصورت رشد موی ترمینال و زائد در نواحی از صورت و بدن زنان تظاهر می‌کند که الگویی مشابه مردان دارد (۳۰) و روشهای تشخیصی آن در ادامه توضیح داده خواهد شد. اما آنچه در هنگام تشخیص PCOS مطرح است تشخیص افتراقی هیرسوتیسم ناشی از افزایش آندروژن‌ها با هیرسوتیسم ایدیوپاتیک می‌باشد که در معاینات بالینی باید مدنظر قرار گیرد.

تشخیص بالینی هیرسوتیسم

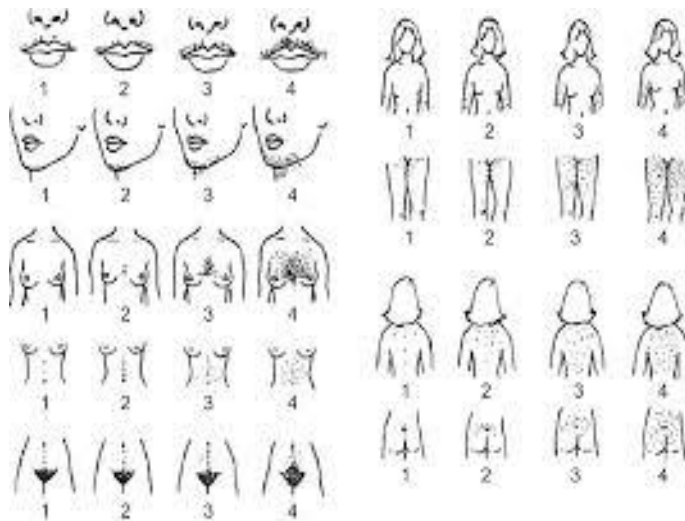
جدول امتیاز بندی در سال ۱۹۶۱ توسط دو محقق بنام فریمن و گالوی طراحی گردید که بعدها بنام خود آنها به جدول امتیاز بندی فریمن- گالوی مشهور گردید (۳۱). امروزه این جدول امتیاز بندی (شکل ۱) بعنوان یک معیار تشخیصی مناسب هیرسوتیسم در کلینیک به کار گرفته می‌شود (۳۲). در این جدول نواحی نه گانه‌ای در بدن در نظر گرفته می‌شود که در حالت طبیعی و غیر بیماری در غالب زنان فاقد مو و یا دارای موهای کرک مانند است. این مناطق شامل ناحیه بالای لب، چانه، قفسه سینه، ناحیه بالای ناف، ناحیه زیر ناف، بازوها، ران‌ها، ناحیه

پشت قفسه صدری و ناحیه پشت و باسن است. برای هر ناحیه امتیاز صفر (حداقل مو) تا ۴ (حداکثر میزان مو) در نظر گرفته شده است. حداقل امتیاز در نظر گرفته شده برای اینکه بتوان بر اساس این جدول امتیاز بندی، فردی را هیرسوت تلقی نمود امتیاز ۸ می باشد. البته این امتیاز در برخی از پژوهش‌ها ۶ در نظر گرفته شده است. در این میان، نژاد و محل جغرافیایی زندگی در برآورد رویش موهای غیرطبیعی در نواحی مختلف بدن نقشی اساسی دارند (۳۳). بررسی‌های بالینی تمامی نواحی ذکر شده ممکن است بسیار وقت گیر بوده و در برخی موارد غیرممکن باشد، لذا در یک مطالعه در بین زنان ایرانی، محققین دریافتند که به جای نواحی نه گانه، ارزیابی سه ناحیه ی چانه، زیر ناف و ران‌ها می‌تواند با حساسیتی معادل ۹۱/۵ درصد و ویژگی معادل ۹۲ درصد، برآورد صحیحی از شدت هیرسوتیسم ارایه دهد. بدین منظور می‌بایست امتیاز مجموع این سه ناحیه را جمع کرد و چنانچه امتیاز بیش از ۴ بود برای فرد تشخیص هیرسوتیسم را مطرح کرد (شکل ۲). به علاوه به نظر می‌رسد که همه‌ی نواحی در نظر گرفته شده ارزش یکسانی برای مبتلایان نداشته و در زنان ایرانی، خودارزیابی بیماران از موهای زائد ناحیه چانه می‌تواند بعنوان یک پیشگویی کننده هیرسوتیسم بالینی در هنگام ارزیابی هیرسوتیسم به کار گرفته شود (۳۴). مهمترین عامل تاثیر گذار بر کیفیت زندگی زنان مبتلا به PCOS هیرسوتیسم می باشد (۳۵). بطوری که با افزایش هر امتیاز در جدول فریمن گالوی ۰/۳٪ از کیفیت زندگی این زنان کاسته می‌شود.

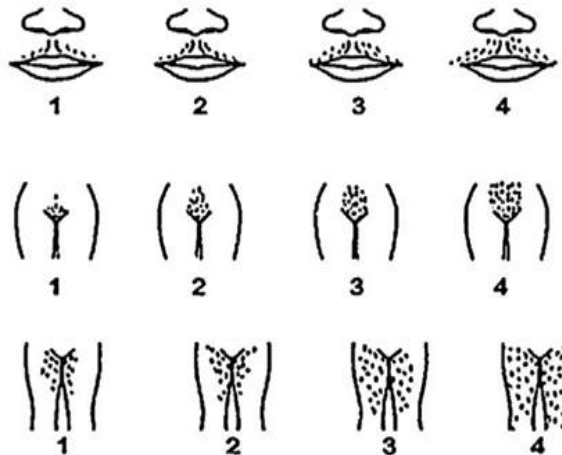
در تشخیص بالینی، هیرسوتیسم ناشی از اختلالات آندروژنیک باید از هیرسوتیسم ایدیوپاتیک که به افزایش رشد مو در صورت و بدن زنان بدون افزایش آندروژن‌های سرمی اطلاق می‌گردد افتراق داده شود. اگرچه هیرسوتیسم یکی از علائم شایع در PCOS می‌باشد (۳۶) اما هیرسوتیسم ایدیوپاتیک نیز از شیوع بالایی برخوردار می‌باشد چنانچه در مطالعه‌ای در ایران میزان شیوع هیرسوتیسم ایدیوپاتیک بدون وجود PCOS، ۱۳ درصد برآورد شده است (۳۷).

آکنه و پوست چرب

آکنه و لگاریس یکی از تظاهرات پوستی ناشی از هیپرآندروژنیسم در دوران بلوغ می‌باشد (۳۸). اگرچه حدود ۵٪ از دختران در هنگام بلوغ جوش‌های کومدون با شدت متوسط و حاد تا بیش از ۱۰ ناحیه در صورت دارند (۳۹)، با این وجود احتمال هیپرآندروژنیسم در دخترانی که آکنه مقاوم به درمان داشته و یا به درمان‌های موضعی پوستی پاسخ نمی‌دهند باید در نظر گرفته شود. آکنه مقاوم به درمان در زنان بزرگسال یکی از مهمترین علل مراجعه زنان به کلینیک‌های پوست می‌باشد (۴۰). ۵۱/۲ درصد از زنانی که آکنه مقاوم به درمان دارند، مبتلا به سندرم پلی کیستیک هستند (۴۱). این بیماران غالباً بجای درمان‌های موضعی پوستی به درمان‌های هورمونی پاسخ می‌دهند (۴۲).



شکل ۱- امتیاز دهی هیرسوتیسم بر اساس معیار فریمن و گالوی



شکل ۲- فرم ساده شده امتیاز دهی هیرسوتیسم بر اساس معیار فریمن و گالوی

کاهش و نازک شدن موها همراه با ریزش مو با الگوی زنانه

مهمترین علل ریزش مو و یا نازک شدن موها در زنان بزرگسال ناشی از هیپراندرروژنیسم بدنبال مبتلا به PCOS و یا هیپرپلازی آدرنال و یا تومورهای تخمدانی می باشد که امروزه به آن ریزش موی با الگوی زنانه (FPHL)^۱ گفته

^۱ Female pattern hair loss

می‌شود که قبلاً به ریزش مو با الگوی مردانه نامیده می‌شد (۴۳). ریزش مو بیشتر از ناحیه فرونتال و ورتکس اتفاق می‌افتد. علت دقیق این عارضه ناشناخته است، ولی نقش ژنتیک و آندروژن‌ها در این میان کاملاً پذیرفته شده است. این عارضه با افزایش سن و پس از منوپوز بدتر می‌شود (۴۴-۴۶).

آکانتوزیس نیگریکنس

آکانتوزیس نیگریکنس به پلاک‌های هایپریپیگمانته در برخی نواحی پوستی گفته می‌شود. گردن و زیر بغل‌ها شایعترین نواحی هستند که درگیر می‌شوند. این عارضه می‌تواند مردان و کودکان را نیز درگیر کند. چاقی و دیابت نوع دو شایعترین علل آکانتوزیس نیگریکنس می‌باشند (۴۷-۵۲). در ۵ تا ۳۳ درصد زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به دلیل مقاومت به انسولین و هایپراندرژنمی این عارضه دیده می‌شود (۵۳، ۵۴). آکانتوزیس نیگریکنس در زنان مبتلا به PCOS با نمایه توده بدنی (BMI)^۱ نرمال نیز ممکن است دیده شود (۵۵).

اضطراب و افسردگی

شواهد متعددی دال بر ابتلا زنان مبتلا به PCOS به درجاتی از اختلالات خلقی نظیر افسردگی و اضطراب در مقایسه با زنان غیر مبتلا به PCOS با وزن یکسان وجود دارد (۵۶-۵۹). احتمال ابتلا زنان مبتلا به PCOS به اختلالات خلقی چهار برابر زنان غیر مبتلا می‌باشد (۶۰). بر اساس مطالعات مبتنی بر شواهد، انجمن AE-PCOS^۲ پیشنهاد نموده است که تمام زنان مبتلا به PCOS از نظر مشکلات خلقی مورد غربالگری قرار گیرند (۵۹). زنان مبتلا به PCOS در معرض ابتلا به بیماری‌های نظیر پرخوری عصبی نیز می‌باشند (۶۱، ۶۲).

مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک (PCOM)^۳

یکی از سه ویژگی اصلی در تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک بر مبنای تعریف روتردام، شکل ظاهری پر از کیست‌های تخمدانی در نمای سونوگرافی می‌باشد (شکل ۳). در نمای سونوگرافی واژینال وجود ۱۲ عدد یا بیشتر فولیکولهای ۲ تا ۹ میلی متری در هر تخمدان و یا افزایش حجم تخمدان بیش از ۱۰ میلی لیتر به عنوان تخمدان پلی کیستیک در نظر گرفته می‌شود (۶۳). ۸۷ درصد از زنان مبتلا به الیگو منوره، PCOM دارند (۶۴). PCOM در ۲۰-۳۰ درصد جمعیت عادی و ۲۳ درصد زنان آمنوره بدون هیرسوتیسم نیز دیده می‌شود (۶۵، ۶۶).

یافته‌های آزمایشگاهی

هایپراندرژنیسم براساس ارزیابی آندروژن‌های سرمی (مترشحه از تخمدان‌ها و غدد فوق کلیه) معمولاً با سنجش میزان تستوسترون آزاد و تستوسترون توتال، دهیدرو اپی اندرستندیون سولفات و اندرستندیون در فرد مبتلا

¹ Body mass index

² Androgen Excess and PCOS Society

³ Polycystic ovarian morphology

مشخص می‌گردد. اگرچه هنوز توافق کلی در خصوص آستانه‌ی تشخیصی هر یک از هورمون‌های فوق وجود نداشته و توصیه می‌گردد که جوامع مختلف این آستانه را به طور اختصاصی تعیین کنند، اما چنین عنوان می‌گردد که در این میان میزان استرون بیش از ۵۰ پیکوگرم/میلی لیتر و تستوسترون آزاد بیش از ۳/۳ پیکوگرم/میلی لیتر از حساسیت و ویژگی مناسبی جهت تشخیص هیپرآندروژنمی برخوردارند (۶۷، ۶۸). در مطالعه‌ی کشوری حد بالای هورمونهای تستوسترون توتال، شاخص آندروژن آزاد، دهیدرواپی اندرستندیون سولفات و آندرستندیون به ترتیب ۸۸/۰ نانوگرم در میلی لیتر، ۵/۴۷ نانو گرم در میلی لیتر، ۲۶۶ میکرو گرم در دسی لیتر، ۳/۲ نانوگرم در میلی لیتر در زنان ایرانی در نظر گرفته شده است (۶۹).



شکل ۳- نمای سونوگرافی از یک تخمدان پلی کیستیک

تشخیص

یافته‌های اصلی سندرم تخمدان پلی کیستیک عبارتند از:

۱. افزایش آندروژن‌ها که غالباً بصورت تظاهرات پرمویی (هیرسوتیسم) و آکنه خود را نشان می‌دهد.
۲. اختلال عملکرد تخمک‌گذاری که بیشتر بصورت الیگو منوره (افزایش فاصله بین دو قاعدگی بیش از ۳۵ روز) تظاهر می‌کند.

۳. وجود تخمدانهای با نمای پلی کیستیک در تصاویر سونوگرافی

این یافته‌های بالینی، مبنای تعاریف مختلفی به منظور تشخیص این سندرم از سوی مجامع بین‌المللی علمی قرار گرفته است. در ابتدا باید یادآور شویم که PCOS یک سندرم است، یعنی مجموعه‌ای از نشانه‌ها و علائم بالینی وجود دارند که رویهم به تشخیص یک سندرم منجر می‌گردد. بنابراین هرگز نمی‌توان با دیدن یک علامت و یا انجام یک آزمون تشخیصی منفرد، وجود یا عدم وجود این سندرم را اثبات نمود. اما آنچه که تاکنون مورد تأیید جوامع بین‌المللی قرار گرفته است، سه یافته بالینی فوق می‌باشد که به عنوان معیارهای اختصاصی برای PCOS در نظر گرفته شده‌اند.

معیارهای تشخیصی برای PCOS

معیارهای سال ۱۹۹۰ انستیتو ملی سلامت

اولین تعریف قابل استفاده برای PCOS از یک کنفرانس تخصصی که در آوریل سال ۱۹۹۰ توسط انستیتوی سلامت ملی ایالات متحده (NIH)^۱ برگزار شده بود، استخراج گردید. ویژگی‌های برجسته PCOS به ترتیب اولویت عبارت بودند از:

- هیپر آندروژنیسم و /یا هیپر آندروژنمی
- فقدان یا کاهش تخمک گذاری مزمن
- رد کردن اختلالات مرتبط مثل اختلالات تیروئید، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، تومورهای مولد آندروژن و هیپرپرولاکتینمی (۷۰)

معیارهای تشخیصی روتردام

در سال ۲۰۰۳ کنفرانس تخصصی دیگری در روتردام هلند توسط انجمن رویان شناسی و تولید مثل انسانی اروپا (ESHRE)^۲ و همچنین انجمن طب باروری آمریکا (ASRM)^۳ برگزار گردید که معیارهای تشخیصی PCOS را شامل دو ویژگی از سه ویژگی زیر می دانند به عبارتی دیگر در صورت وجود تنها دو مورد از سه مورد زیر می توان تشخیص PCOS را مطرح نمود:

- کمبود یا فقدان تخمک گذاری
 - علائم بالینی و /یا بیوشیمیایی دال بر وجود هیپر آندروژنیسم (هیپرآندروژنیسم و /یا هیپر آندروژنمی)
 - نمای پلی کیستیک تخمدانها در سونوگرافی (PCO) (۷۱)
- در این تعریف نیز همانند معیارهای تشخیصی NIH ابتدا باید سایر اختلالات احتمالی کنار گذاشته شوند. مشاهده می‌گردد که توصیه‌های فوق جایگزین معیارهای NIH نیست بلکه تعریف PCOS را گسترش می‌دهد. با این تعریف اشکال بالینی دیگری به عنوان فنوتیپ‌های PCOS شناخته می‌شوند که عبارتند از:
- خانم‌های دارای نمای پلی کیستیک در تخمدانها و شواهد بالینی یا بیوشیمیایی افزایش آندروژن، بدون علائم اختلال تخمک گذاری (PCO + HA)
 - خانم‌های دارای نمای پلی کیستیک تخمدانها و اختلال در تخمک گذاری بدون علائم افزایش آندروژن (PCO+ AO)

¹ National Institutes of Health

² European Society of Human Reproduction and Embryology

³ American Society for Reproductive Medicine

معیارهای تشخیصی AE-PCOS

در سال ۲۰۰۶ به علت تداوم اختلاف نظرها در شناخت PCOS، یک جامعه بین المللی بنام جامعه افزایش آندروژن (AES)^۱ تصمیم گرفت که با ارتقا دانسته ها و تحقیقات پایه‌ای و اساسی بالینی تعریف جدیدی از PCOS را بر اساس شواهد ارائه نماید تا راهنمای تشخیص بالینی و انجام تحقیقات مرتبط قرار گیرد. در این تعریف در صورت وجود سه معیار زیر تشخیص PCOS مسجل می‌گردد:

- افزایش آندروژن‌ها (هیپراندرونیسم بالینی و/یا بیوشیمیایی)
- اختلال عملکرد تخمدان (کمبود یا فقدان تخمک گذاری و/یا نمای مورفولوژیک پلی کیستیک در تخمدان‌ها در سونوگرافی)
- رد کردن سایر علل افزایش آندروژن یا اختلال تخمک گذاری (۷۲)

استفاده از معیار تشخیصی رتردام باعث می‌شود که شکل بالینی خفیفی از این سندرم که فاقد هیپراندرونیسم می‌باشند شناسایی شود. این مبتلایان در سونوگرافی نمای پلی کیستیک تخمدانی داشته و اختلال تخمک گذاری دارند. این بیماران براساس معیارهای NIH ویژگی‌هایی شبیه به بیماران PCOS را با شدت کمتری نشان می‌دهند. این بیماران، به عنوان مبتلایان به PCOS خفیف در نظر گرفته می‌شوند که وضعیت آنها به شدت مبتلایان به نمای بالینی کامل PCOS نبوده و ممکن است اختلالات متابولیکی یا تولید مثلی همانند بیماران با نمای بالینی کامل PCOS را نداشته باشند (۷۳، ۷۴). در واقع هنوز مشخص نگردیده است که زنان با نمای تخمدان پلی کیستیک بدون شواهد هیپراندرونیسم، عوارضی همانند بیماران PCOS داشته باشند. این بدین معنی است که نمای پلی کیستیک در تخمدان‌ها پیشگویی کننده وجود اختلالات مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به PCOS با این معیار تشخیصی نیستند. مقایسه تعاریف سه‌گانه رایج برای سندرم تخمدان پلی کیستیک و فنوتیپ‌های قابل تشخیص بر مبنای این تعاریف در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده‌اند. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، سه گروه بیمار داریم که ممکن است اختلال قاعدگی نداشته باشد (دارای سیکل‌های همراه با تخمک‌گذاری هستند) اما سایر اختلالات را دارند (فنوتیپ‌های I & G, H). و همچنین فنوتیپ "J" که علائم بالینی و آزمایشگاهی افزایش آندروژن‌ها را نداشته ولی اختلال قاعدگی همراه با تخمدان‌های پلی کیستیک در نمای سونوگرافی دارند.

¹ Androgen excess society

جدول ۱- مقایسه تعاریف مختلف برای سندرم تخمدان پلی کیستیک

تعریف NIH (۱۹۹۰)	تعریف روتردام (۲۰۰۳)	تعریف AE-PCOS (۲۰۰۶)
• آن اوولاسیون مزمن	• اولیگو / آن اوولاسیون	• علائم بالینی یا آزمایشگاهی هیپر
• علائم بالینی یا آزمایشگاهی هیپر	• علائم بالینی یا آزمایشگاهی هیپر	• آندروژنیسم
• هیپرآندروژنیسم همراه با رد	• آندروژنیسم	• اختلال عملکرد تخمدانها (اولیگو
• نمودن وجود سایر بیماری‌های	• تخمدان‌های پلی کیستیک	• / آن اوولاسیون و / یا نمای پلی
• مرتبط نظیر هیپر پلازی آدرنال	• وجود تنها دو ویژگی از سه	• کیستیک در تخمدان‌ها)
• وجود هر دو ویژگی برای	• ویژگی فوق برای تشخیص کافی	• وجود هر دو ویژگی در جهت
• تشخیص ضروری است.	• است.	• تشخیص ضروری است.

چالش‌های تشخیصی

هر سه معیار تشخیصی PCOS، نقاط ضعف و قوتی دارند. معیارهای NIH مشخصاً معرف بیماران است که به PCOS واضح مبتلا هستند و مواردی از سندرم را شناسایی می‌کند که هیچ یک از محققین و پزشکان در تشخیص آن شک نمی‌کنند. معیار روتردام دو گروه از فنوتیپ‌های جدید را معرفی می‌کند که موضوع چالش برانگیزی برای محققین بوده است، به طوری که نشان داده شده است که عوارض متابولیک و تولید مثلی در این دو فنوتیپ تعریف شده جدید یعنی آن / اولیگو اوولاسیون همراه با PCOM و هیپرآندروژنیسم همراه با PCOM بیشتر به زنان غیر مبتلا شبیه هستند تا زنان مبتلا به PCOS (۷۳، ۷۴). معیارهای NIH و به درجات کمتری معیارهای AES جمعیتی از بیماران را شناسایی می‌کند که نسبت به عموم مردم به طور میانگین (ولی نه همیشه) در معرض خطر بیشتری برای ابتلاء به مقاومت به انسولین هستند. تعریف AES نمی‌تواند افرادی را که تخمدان پلی کیستیک و اختلال تخمک گذاری داشته ولی افزایش واضح آندروژن ندارند و در واقع مبتلا به PCOS هستند را رد نماید. همچنین این تعریف قادر به افتراق دادن بیماران مبتلا به آمنوره هیپوتالاموسی و تخمدان‌های پلی کیستیک از خانم‌های لاغر مبتلا به PCOS نمی‌باشد. عوارض بلند مدت این دو گروه با هم متفاوت هستند. عوارضی نظیر پوکی استخوان که در مبتلایان به آمنوره هیپو تالاموسی مشاهده می‌شود در مبتلایان به PCOS دیده نمی‌شود در حالی که افزایش خطر بروز دیابت فقط در بیماران PCOS مشاهده می‌گردد. در صورت استفاده از معیار تشخیصی روتردام ESHRE/ASRM یک گروه نامتجانس تر از خانم‌ها شناسایی می‌شوند که شیوع کلی مقاومت به انسولین در آنها کمتر از افراد مبتلایی است که معیارهای NIH و AES را دارند. از طرفی معیارهای روتردام با تأکید بر نمای پلی کیستیک در ظاهر تخمدان‌ها، یک گروه از زنان را شناسایی می‌کند که ممکن است در صورت دریافت رژیم‌های درمانی تحریک تخمک گذاری برای نازایی در معرض خطر بیشتری برای ابتلاء به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان باشند. همچنین مشاهده می‌گردد که در زنان مبتلا به PCOS نسبت به عموم مردم، چاقی در ۳۰-۶۰ درصد بسته به کشور محل سکونت فرد، مقاومت به انسولین و هیپر انسولینمی در ۷۰-۵۰ درصد مبتلایان و نسبت LH به FSH بیشتر از ۲ به ۳ در ۳۰-۵۰ درصد

موارد شیوع بیشتری دارد. در حالیکه هیچکدام از این ویژگی ها جز معیارهای تشخیصی اصلی نیستند و در بسیاری از اختلالات شایع به غیر از PCOS هم دیده می‌شوند (مانند چاقی و مقاومت به انسولین). از طرفی دیگر درخصوص تعیین امتیاز هیرسوتیسم بر مبنای جدول فریمن - گالوی وفاق کاملی وجود ندارد.

عوارض

سندرم تخمدان پلی کیستیک باعث بروز اختلالات زودرس و دیررس در فرد مبتلا می‌شود که بر روی کیفیت زندگی آنها تاثیر بسزایی دارد. اختلالات زودرس این سندرم عبارتند از:

۱. اختلالات قاعدگی
 ۲. کاهش قدرت باروری و نازایی
 ۳. اختلالات پوستی ناشی از افزایش آندروژن ها شامل:
 - آکنه
 - هیرسوتیسم
 - آلوپسی آندروژنیک
 ۴. افزایش خطرات عوارض مامایی در هنگام بارداری شامل:
 - فشارخون ناشی از بارداری (PIH)^۱
 - دیابت دوران بارداری (GDM)^۲
- اختلالات دیررس همراه با این سندرم عبارتند از :

۱. سرطان ها
 - هیپر پلازی و کارسینوم آندومتر
 - سرطان پستان
 - سرطان تخمدان
 ۲. دیابت نوع ۲
 ۳. سندرم متابولیک
 ۴. بیماری‌های قلبی - عروقی
- در این میان، عوارض روحی- روانی و کیفیت عملکرد جنسی زنان مبتلا به PCOS نیز از جمله مشکلاتی هستند که می‌توان در بین عوارض زودرس و یا عوارض دیررس طبقه بندی نمود.

¹ Pregnancy-induced hypertension

² Gestational Diabetes Mellitus

پرفشاری خون

افزایش فشار خون در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با جمعیت عمومی زنان بالاتر می باشد (۷۸-۸۱). در تمامی این مطالعات عامل مشترک در بروز هیپرتانسیون در این زنان چاقی می باشد. از آنجایی که چاقی در زنان مبتلا به PCOS شایعتر است لذا افزایش شیوع بیشتر هیپرتانسیون در این زنان دور از انتظار نمی باشد (۸۲). حتی نشان داده شده است که زنان مبتلا به PCOS ۴۰ درصد احتمال بیشتری از افزایش فشارخون نسبت به زنان غیر مبتلا دارند (۸۳).

دیابت نوع ۲

مطالعات حاکی از افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در مبتلایان به PCOS می باشد (۸۴). همچنین احتمال بروز عدم تحمل گلوکز در زنان مبتلا به PCOS نسبت به جمعیت عادی از شیب رو به بالایی برخوردار است (۸۵-۸۸). هرچند نشان داده شده است که با افزایش سن، هیپرانسولینمی منتج از مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به PCOS در سنین باروری بیش از زنان غیر مبتلا کاهش می یابد و درنهایت به نظر می رسد که عوارض متابولیک در زنان مبتلا به PCOS در سنین بالاتر کمتر از آن چیزی باشد که در ابتدا برآورد شده است (۸۹). البته مطالعات مبتنی بر جمعیت تفاوت در بروز سندرم متابولیکی که در مطالعات بالینی مطرح کرده اند را نشان نداده اند و به نظر می رسد که برآورد عوارض ثانویه منتسب به سندرم تخمدان پلی کیستیک تا حدود زیادی متاثر از نوع مطالعه باشد (۹۰).

افزایش خطرات فشارخون و دیابت در دوران بارداری

مطالعات نشان می دهند که زنان مبتلا به PCOS از نظر عوارض دوران بارداری بخصوص فشارخون و دیابت دوران بارداری باید تحت مراقبت خاص باشند، چرا که شانس ابتلا این زنان به پره اکلامپسی و PIH به ترتیب ۲ و ۲/۴ برابر نسبت به زنان گروه کنترل می باشد. همچنین خطر ابتلا به هیپوگلیسمی نوزادی در این زنان سه برابر بیش از زنان غیر مبتلا است (۹۱).

اختلالات دیررس

اختلالات دیررس همراه با این سندرم عبارتند از :

۱- هیپرپلازی و کارسینوم آندومتر

سرطان رحم شایعترین بدخیمی زنان در کشورهای توسعه یافته می باشد. بروز آن در هر ۱۰۰۰۰۰ زن ۱۲/۹ درصد برآورد شده است (۹۲). در سال ۲۰۰۸ حدود ۲۸۸,۰۰۰ زن مبتلا به سرطان رحم در سراسر جهان شناسایی شدند (۹۳). نرخ مرگ و میر ناشی از سرطان رحم ۱/۷ تا ۲/۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ زن برآورد شده است (۹۲). عوامل خطر ابتلا به این سرطان متعدد می باشد. اصلی ترین عامل خطر این بیماری استروژن های اندوژن یا اگزوژن بدون مقابله

کافی با پروژسترون است (۹۴، ۹۵). سایر ریسک فاکتورها عبارتند از چاقی، عدم سابقه بارداری^۱ و نازایی، دیابت، فشارخون بالا، منارک زودرس یا منوپوز دیررس، سن و تومورهای ترشح کننده استروژن. از آنجایی که خطر ابتلا به چاقی، نازایی، دیابت و فشارخون در زنان مبتلا به PCOS نسبت به زنان غیر مبتلا بالاتر می باشد، لذا زنان مبتلا به PCOS با خطر بیشتری نسبت به ابتلا به هیپرپلازی آندومتر و سرطان رحم روبرو هستند. ۱۹/۲ درصد زنان مبتلا به PCOS به هیپرپلازی آندومتر مبتلا هستند (۹۶). ارتباط بین PCOS و کانسر رحم نیز در مطالعات نشان داده شده است (۹۷). خطر ابتلا به کانسر آندومتر در زنان مبتلا به PCOS ۲/۷ برابر زنان غیر مبتلا می باشد (۲، ۹۸).

۲- سرطان پستان و سرطان تخمدان

خطر ابتلا به سرطان پستان و تخمدان در زنان مبتلا به PCOS مشابه جمعیت عادی زنان می باشد (۹۹). مطالعه متآنالیز نیز افزایش معنی داری را در میزان خطر ابتلا به سرطان پستان و سرطان تخمدان در بین زنان مبتلا به PCOS، نشان نداد (۲).

۳- سندرم متابولیک

مطالعات متعددی نشان داده اند که زنان مبتلا به PCOS با پروفایل متابولیک غیر طبیعی نظیر دیس لیپیدمی، اختلال تحمل گلوکز و افزایش فشارخون روبرو هستند (۱۰۰، ۱۰۱). بنابر این انتظار می رود که شیوع سندرم متابولیک در این زنان بالاتر از زنان غیر مبتلا باشد. علیرغم بالاتر بودن شیوع مقاومت به انسولین زنان مبتلا به PCOS، شواهدی از شایعتر بودن سندرم متابولیک در زنان مبتلا به PCOS نسبت به جمعیت عادی زنان دیده نشده است (۹۰). مطالعه دیگری نیز علیرغم شایعتر بودن سندرم متابولیک در زنان مبتلا به PCOS شواهدی مبنی بر ارتباط این سندرم بطور اختصاصی با PCOS را نشان نداد (۱۰۲). به هر حال بنظر می رسد که در خصوص بالاتر بودن خطر ابتلا به سندرم متابولیک در زنان مبتلا به PCOS نسبت به زنان غیر عادی نیاز به مطالعات بیشتری باشد.

۴- بیماری های قلبی - عروقی

بیماری های قلبی - عروقی شامل بیماری عروق کرونری، سکتة مغزی و بیماری عروق محیطی، یک علت عمده مرگ و میر می باشد که حداقل در ایالات متحده در ۶ درصد از کل جمعیت دیده می شود (۱۰۳). عواملی همچون شیوع مقاومت به انسولین، هیپرآندروژنمی، دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک و چاقی عمومی و شکمی از عوامل خطر ساز بروز بیماری های قلبی - عروقی هستند. لذا احتمال افزایش بروز بیماری های قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به PCOS دور از انتظار نمی باشد. چنانچه در مبتلایان به PCOS شیوع بالاتری از دیس لیپیدمی گزارش شده است (۱۰۰، ۱۰۴، ۱۰۵). همچنین شواهدی به نفع بروز بیماری های قلبی - عروقی در مبتلایان به PCOS یافت

¹ Nulliparity

شده است که شامل تغییرات مورفولوژیک از قبیل هیپرتروفی بطن چپ (۱۰۶) ، افزایش ضخامت لایه اینتیمیای مدیای کاروتید (۱۰۷) و کلسیفیکاسیون عروق کرونری و آئورت (۱۰۸) ، کاهش برون ده بطن چپ (۱۰۹) و افزایش مقاومت نسبت به عمل گشادکنندگی عروق توسط انسولین می‌باشند (۱۱۰) . با این وجود، اندک مطالعاتی مبتنی بر جمعیت وجود دارد که ارتباط PCOS را با ابتلا به بیماری های قلبی- عروقی بررسی کرده و به دور از تورش ناشی از نمونه گیری، روند تغییرات قلبی-عروقی را در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با زنان سالم ارائه دهد (۸۹، ۱۱۱). نتایج این مطالعات نشان داده اند که اگرچه PCOS می تواند بر روی عوامل خطر ساز بیماری های قلبی _ عروقی تاثیر داشته یا حتی آنها را تشدید نمایند، ولی سن بروز تظاهرات بالینی را در گروه سنی قبل از یائسگی کاهش نمی دهد (۸۱، ۱۱۲).

۵- عوارض خلقی ، کیفیت زندگی و کیفیت عملکرد جنسی زنان

از جمله عوارض دیگری که در بین مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک شایع است اختلالات خلقی نظیر افسردگی و اضطراب و همچنین کاهش عملکرد جنسی و کاهش کیفیت زندگی می باشد (۱۱۳-۱۱۵). میزان شیوع افسردگی در بین مبتلایان به PCOS بین ۲۸ تا ۶۴ درصد گزارش شده است (۵۷، ۱۱۶، ۱۱۷). علت افسردگی و اضطراب در این بیماران کاملاً شناخته نشده است اما تصویری که این بیماران از وضع ظاهری خود به علت چاقی و هیرسوتیسم دارد یکی از علل مطرح شده در افزایش افسردگی و اضطراب این بیماران بیان شده است (۱۱۸). عواملی که سبب کاهش کیفیت زندگی این مبتلایان میشود نیز متعدد بوده و ابعاد فیزیکی جسمانی ، شناختی ، عاطفی و اجتماعی را در بر می‌گیرد (۱۱۹). یافته ها در رابطه با وجود ارتباط بین آندروژن ها و خلق افراد ضد و نقیض است (۱۱۳). اما نازایی به عنوان یکی از عوامل مهم در بروز افسردگی و کاهش کیفیت عملکرد جنسی این مبتلایان به خوبی نشان داده شده است (۱۲۰) مطالعه مورد شاهدهی در زنانی که از نظر BMI با یکدیگر یکسان سازی شده بودند نشان داده است که میزان ابتلا به کاهش میزان خواب، نگرانی و ترس و همچنین درد در میان زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه کنترل شایعتر است (۱۲۱). بر اساس شواهد موجود به نظر می‌رسد که در بیماران مبتلا به PCOS علاوه بر در نظر گرفتن مشکلات جسمی آنها، بررسی و درمان مشکلات روحی-روانی نیز باید مد نظر متخصصین قرار گیرد.

اپیدمیولوژی جهانی

سندرم تخمدان پلی کیستیک به عنوان شایعترین بیماری اندوکراین در زنان سنین باروری شناخته می شود. بررسی میزان شیوع این سندرم تا حدود زیادی بستگی به نوع تعریفی دارد که در برآورد بیماری در نظر گرفته شده است (۱۲۲). در بیشتر مطالعات جهانی با استفاده از تعریف NIH شیوع PCOS در بین جمعیت عادی (غیر انتخابی) ۴ تا ۸ درصد برآورد شده است (۵۵، ۱۲۲، ۱۲۳). چندین مطالعه نشان داده اند که میزان شیوع PCOS با استفاده از تعریف روتردام تقریباً دو تا سه برابر بیشتر از میزان شیوع با تعریف NIH/NICHD می‌باشد (۱۲۲، ۱۲۴-۱۲۶). سابقه خانوادگی ابتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از عوامل خطر در ابتلا به

این سندرم می‌باشد شاید به همین دلیل است که این سندرم یک بیماری ارثی محسوب می‌گردد (۱۲۷، ۱۲۸). شیوع بالای PCOS و اشکال ظاهری آن در بین اقوام درجه یک می‌تواند نتیجه تأثیرات ژنتیک این بیماری باشد (۱۲۹). بعلاوه تطابق بیشتری در ابتلا به این سندرم در بین دو قلوهای همسان در مقابل دو قلوهای غیر همسان دیده شده است اما چگونگی به ارث رسیدن آن نامعلوم می‌باشد (۱۲، ۱۲۹). عوامل دیگری نیز وجود دارند که در افزایش شیوع این سندرم دخیل می‌باشند. سابقه ای از افزایش وزن، غالباً مقدم بر بروز شکل کلینیکی این سندرم مشاهده می‌شود (۱۳۰). به طوری که تغییر روش زندگی همراه با کاهش وزن، کاهش چربی‌های شکمی با کاهش میزان تستوسترون و افزایش مقاومت به انسولین همراه بوده و سبب کاهش هیرسوتیسم در زنان مبتلا به PCOS می‌شود (۱۳۱). شیوع PCOS در زنان چاقی که برای کاهش وزن مراجعه کرده بودند ۲۸/۳٪ گزارش شده است (۱۳۲). علیرغم وجود این یافته‌ها تفاوت معنی داری در گزارش میزان شیوع این سندرم در بین جمعیت عمومی و ارتباط آن با درجات مختلف چاقی مشاهده نشده است (۱۳۳). شیوع PCOS برای زنان کم‌وزن، با وزن طبیعی، اضافه وزن، چاق خفیف، چاق متوسط و به شدت چاق به ترتیب ۸/۲، ۹/۸، ۹/۹، ۵/۲، ۱۲/۴ و ۱۱/۵ درصد است (۱۳۴). محققین چنین نتیجه گرفته‌اند که اگرچه چاقی ممکن است خطر ابتلا به PCOS را افزایش دهد اما اثر آن نسبتاً کم می‌باشد (۱۳۴).

در مبتلایان به اپی‌لپسی، افزایشی از برخی بیماری‌های تولید مثل، نظیر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مشاهده شده است (۱۳۵). میزان شیوع این سندرم با استفاده از تعاریف NIH برای تشخیص بیماری در بین زنان مبتلا به اپی‌لپسی ۲۶ درصد گزارش شده است (۱۳۶) در این مطالعه، از بین ۵۰ شرکت کننده ۱۶ نفر (۲۶٪) آنها مبتلا به صرع بودند. وجود ۵ بیمار (۳۱٪) مبتلا به PCOS، در بین این ۱۶ نفر، فرضیه افزایش خطر ابتلا به این سندرم را در بین مبتلایان به صرع تقویت می‌نماید. داروهای نظیر والپروئیک اسید، در بیماران مبتلا به صرع، بیماران دو قطبی و میگرن بطور وسیعی استفاده می‌شود. زنان مبتلا به صرع هنگام درمان با این دارو تظاهراتی همچون مبتلایان به PCOS نظیر اختلال قاعدگی، کیست‌های متعدد تخمدانی و افزایش تستوسترون سرم را نشان می‌دهند (۱۳۷، ۱۳۸). استفاده از لاموتریژین (Lamotrigine) به جای والپروئیک اسید در درمان زنان مبتلا به اپی‌لپسی، سبب کاهش شاخص توده بدنی، میزان انسولین سرم ناشتا و کاهش غلظت تستوسترون می‌شود (۱۳۹).

دیابت نوع یک و دو، همچنین دیابت دوران بارداری با افزایش شیوع PCOS همراه هستند. در مطالعه ای بر روی ۸۵ زن قفقازی مبتلا به دیابت نوع یک ۱۸/۸ درصد آنها (۱۶ نفر) با استفاده از تعریف NIH/NICHD مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بودند (۱۴۰). این میزان در مطالعه دیگری با ۴۲ زن مبتلا به دیابت نوع یک که با ۳۸ زن در گروه کنترل که از نظر سن، وزن و BMI یکسان سازی شده بودند با استفاده از تعریف ESFRE/ASRM ۴۰/۵٪ در گروه دیابتی‌ها در مقابل ۲/۶٪ در گروه کنترل گزارش شده است (۱۴۱). شیوع PCOS در بین مبتلایان به دیابت نوع ۲ شایعتر بوده و در حدود ۸۲ درصد گزارش شده است (۱۴۲). میزان شیوع PCOS (بر مبنای تعریف NIH/NICHD) در بین مبتلایان به دیابت نوع دو ۲۶/۷٪ گزارش شده است (۱۴۳). وقوع دیابت دوران بارداری در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان غیر مبتلا به PCOS نیز بطور

معنی داری بالاتر گزارش شده است (۱۴۴). مطالعات کوهورت نیز حاکی از افزایش معنی داری در میزان خطر ابتلا به دیابت دوران بارداری در زنانی است که مشکلات نازایی و بخصوص ابتلا به PCOS را در تاریخچه باروری خود دارند (۱۴۵). عواملی که با افزایش خطر ابتلا به PCOS در نوجوانان همراه است شامل عوامل نوزادی نظیر وزن بالای هنگام تولد در نوزادان دختر که از مادران چاق متولد شده‌اند، پرمویی کرکی مادرزادی و وزن کم هنگام تولد شناسایی شده‌اند. عوامل خطری که بعدها در دوران کودکی موجب این بیماری می‌شوند شامل بلوغ زودرس، بلوغ آتیپیک زودرس مرکزی، سندرم چاقی، آکانتوزیس نیگریکنس و سندرم متابولیک می‌باشند (۳). همچنین شواهدی در دست است که نشان می‌دهند با احتمال بسیار بالایی نوجوانانی که مبتلا به قاعدگی‌های نامنظم هستند نیز در آینده به این سندرم مبتلا خواهند شد (۱۴۶).

اپیدمیولوژی در ایران

تعداد محدودی از مطالعات به بررسی میزان شیوع سندرم تخمدان پلی کیستیک در ایران پرداخته‌اند. مطالعه‌ای مبتنی بر جمعیت، میزان شیوع PCOS را در جمعیت زنان ایرانی سنین باروری با استفاده از تعریف NIH ۷/۱ درصد و با تعریف روتردام ۱۴/۶ درصد برآورد نموده است (۱۲۶). مطالعه متا آنالیزی که در سال ۲۰۱۵ در ایران بر روی ۳۰ مقاله معتبر صورت گرفته است میزان شیوع این سندرم را بر مبنای تعریف NIH ۶/۸ درصد و بر مبنای تعریف روتردام ۱۹/۵ درصد تخمین زده است (۱۲۷). میزان شیوع این سندرم در بین دختران نوجوان (۱۶-۲۰ ساله) ایرانی ۸/۳ درصد گزارش شده است (۱۴۷). مطالعه کوهورتی در ایران نشان داده است که ۲۸/۸ درصد از زنان مبتلا به PCOS به بیماری‌های متابولیکی از جمله سندرم متابولیک در آینده مبتلا شده‌اند (۱۴۸). مطالعه‌ای در ایران نشان داده است که بین دیابت نوع ۲ و PCOS ارتباط تنگاتنگی وجود دارد. شیوع PCOS در بین بیماران دیابتی در سنین باروری ۸/۳ درصد گزارش شده است (۱۴۹). میزان وقوع دیابت دوران بارداری در زنان ایرانی مبتلا به PCOS که با استفاده از روش‌های هورمونی باردار شده بودند ۴۴/۴ درصد در مقایسه با ۲۹/۹ درصد در زنانی که بدون سابقه PCOS و به دلایل دیگری نازایی داشته و با استفاده از روش‌های هورمونی باردار شده بودند، گزارش شده است (۱۵۰).

پیشگیری سطح اول

مطالعه کارآزمایی بالینی در خصوص پیشگیری اولیه از ابتلا به این سندرم تاکنون صورت نگرفته است، اما تصور می‌شود که مداخلات تغییر روش زندگی نظیر رژیم‌های غذایی مناسب همراه با ورزش منظم بتواند از بروز این بیماری جلوگیری نماید. کاهش وزن مستقل از رژیم غذایی منجر به بهبود اکثر متغیرهای آنتروپومتریک، باروری و متابولیک شده و می‌تواند در پیشگیری از عوارض این بیماری موثر باشد.

پیشگیری سطح دوم

برای پیشگیری ثانویه از بروز عوارض متابولیک و قلبی-عروقی در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک، ارزیابی بالینی دقیق از بیماران در کلینیک توصیه شده است. ابتلا به چاقی یا وزن طبیعی همراه با سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری‌های متابولیک و دیابت یا عوارض بالینی مقاومت به انسولین نظیر آکانتوزیس نیگریکنس یا چاقی احشایی در راستای غربالگری بیماران از نظر سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و سندرم متابولیک، دیس لیپیدمی و فشارخون بالا بشدت توصیه می‌گردد. درمان افراد مبتلا به این سندرم باید با در نظر گرفتن خصوصیات فردی و علائم بیمار همراه با پیشگیری از بروز اختلالات متابولیک صورت گیرد (۱۵۱).

شیوه زندگی و PCOS

برخی از مطالعات نشان داده‌اند که اصلاح شیوه زندگی به عنوان خط اول درمان می‌تواند نقش مهمی در بهبود یافته‌های بالینی، متابولیکی و هورمونی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک داشته باشند (۱۵۲). مداخلات مبتنی بر شیوه زندگی شامل تغییرات رژیم غذایی (محدودیت کالری و تغییر ترکیب رژیم غذایی)، فعالیت فیزیکی، کاهش وزن و رفتار درمانی می‌باشد (۱۵۳-۱۵۵) کاهش وزن بدن به میزان ۵ تا ۱۰ درصد، می‌تواند موجب بهبود اختلالات هورمونی و متابولیکی شده و در نهایت منجر به تخمک گذاری گردد (۱۵۶-۱۵۸). محدود کردن دریافت انرژی همزمان با کاهش وزن موجب بهبود تخمک‌گذاری، کاهش سطوح آندروژن‌ها و کاهش مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌شود (۱۵۹). برخی از تغییرات رژیم غذایی که در مطالعات برای بهبود وضعیت بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مورد بررسی قرار گرفته و پیشنهاد شده‌اند شامل رژیم‌هایی با محدودیت کالری به میزان استاندارد، رژیم‌های غذایی با نمایه گلیسمی پایین، رژیم غذایی حاوی مقادیر بالای پروتئین و توزیع کالری روزانه می‌باشد (۱۶۰-۱۶۴).

با وجود مطالعاتی مبنی بر اثربخشی ترکیبات مختلف رژیم غذایی، به نظر می‌رسد که محدودیت انرژی رژیم غذایی مستقل از ترکیب آن موجب بهبود اختلالات تولید مثلی و متابولیکی در افراد مبتلا به PCOS می‌شود. (۱۳۹، ۱۴۵) با توجه به نتایج مطالعات، در حال حاضر نمی‌توان ترکیب مناسب رژیم غذایی را تعیین کرد، ولی به نظر می‌رسد رژیم‌های غذایی با نمایه گلیسمی پایین در بهبود اختلالات تولید مثلی و متابولیکی، مفید باشند (۱۴۵). گرچه یک رژیم با کربوهیدرات پایین ممکن است بیشتر از رژیم استاندارد، باروری، پارامترهای متابولیک، اندوکراین و کاهش وزن در زنان مبتلا به PCOS را بهبود دهد، اما بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند که رژیم کم کربوهیدرات یک اثر اضافی روی محدودیت کالری اعمال می‌نماید. به نظر می‌رسد کاهش وزن و کاهش کالری دریافتی نسبت به ترکیب رژیم غذایی اثر اصلی بر بهبود وضعیت بیمار داشته باشد و هر گونه رژیم غذایی یا فعالیت فیزیکی که موجب محدودیت دریافت کالری و کاهش وزن گردد، می‌تواند علائم بالینی و بیوشیمیایی را در زنان مبتلا به PCOS کاهش دهد و در نتیجه کیفیت زندگی زنان را ارتقا بخشد. بنابراین مداخلات شیوه زندگی از جمله رژیم غذایی مناسب به همراه فعالیت فیزیکی در بیماران مبتلا به PCOS مورد توجه ویژه بوده و کاهش وزن به

عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک چاق و دارای اضافه وزن، پیشنهاد شده است (۱۳۰، ۱۴۱، ۱۴۶).

منابع

1. American Society for Reproductive Medicine. (2012). Fact sheet: Polycystic ovary syndrome (PCOS). Retrieved March 29, 2013, from http://www.reproductivefacts.org/uploadedFiles/ASRM_Content/Resources/Patient_Resources/Fact_Sheets_and_Info_Booklets/PCOS.pdf
2. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:748-58.
3. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:787-96.
4. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:219-31.
5. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005 24;352:1223-36.
6. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53.
7. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:786-9.
8. Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558-62.
9. Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, et al. GnRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;163:55-62.
10. Zadeh-Vakili A, Ramezani Tehrani F, Daneshpour MS, et al. Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS. *Gene*. 2013;515:193-6.
11. Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Jun;38(6):653-8.
12. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2100-4.
13. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1275-83.
14. Ramezani Tehrani F, Daneshpour M, Hashemi S, et al. Relationship between polymorphism of insulin receptor gene, and adiponectin gene with PCOS. *Iran J Reprod Med* 2013;11:185-94.
15. Tehrani FR, Zarkesh M, Tohidi M, et al. Is the association between insulin resistance and diabetogenic haematopoietically expressed homeobox (HHEX) polymorphism (rs1111875) affected by polycystic ovary syndrome status? *Reprod Fertil Dev* 2015 [Epub ahead of print].
16. Mc AJ, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:1202-15.
17. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:265-93.

18. Tosi F, Negri C, Perrone F, Doriz, et al. Hyperinsulinemia amplifies GnRH agonist stimulated ovarian steroid secretion in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1712-9.
19. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2108-16.
20. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-80.
21. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003053.
22. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:105-11.
23. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1470-4.
24. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-56.
25. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:165-72.
26. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967;12:77-126.
27. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975;55:699-706.
28. Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of Hyperandrogenemia in the Polycystic Ovary Syndrome Diagnosed by the NIH 1990 Criteria. *Fertil Steril* 2010;93:1938-41.
29. Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:177-91.
30. Rosenfield RL. Clinical practice: Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353:2578-88.
31. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *Journal of Clinical Endocrinology* 1961;21(1440-1447).
32. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-62.
33. Javorsky E, Perkins AC, Hillebrand G, et al. Race, rather than skin pigmentation, predicts facial hair growth in women. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:24-6.
34. Kazemi H, Ramezani Tehrani F, Minoee S, et al. Women self-perception of excess hair growth, as a predictor of clinical hirsutism: a population-based study. *J Endocrinol Invest* 2015;38:923-8.
35. Khomami MB, Tehrani FR, Hashemi S, et al. Of PCOS symptoms, hirsutism has the most significant impact on the quality of life of Iranian women. *PLoS One* 2015;10:e0123608.
36. R. K. Bhathena. Insulin resistance and the long-term consequences of polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011;31:105-10.
37. Tehrani FR, Rashidi H, Azizi F. The prevalence of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome in the Tehran Lipid and Glucose Study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:144.
38. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-92.

39. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, et al. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr* 1997;130:30-9.
40. Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *Int J Dermatol* 2012;51:1162-74.
41. Maluki AH. The frequency of polycystic ovary syndrome in females with resistant acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* 2010;9:142-8.
42. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013;131:S163-86.
43. Atanaskova Mesinkovska N, Bergfeld WF. Hair: what is new in diagnosis and management? Female pattern hair loss update: diagnosis and treatment. *Dermatol Clin* 2013;31:119-27.
44. Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg* 2001;27:53-4.
45. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol* 2011;164:5-15.
46. Gonzalez ME, Cantatore-Francis J, Orlow SJ. Androgenetic alopecia in the paediatric population: a retrospective review of 57 patients. *Br J Dermatol* 2010;163:378-85.
47. Hud JA, Jr., Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD, Jr. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992;128:941-4.
48. Dassanayake AS, Kasturiratne A, Niriella MA, et al. Prevalence of Acanthosis Nigricans in an urban population in Sri Lanka and its utility to detect metabolic syndrome. *BMC Res Notes* 2011;4:25.
49. Chang Y, Woo HY, Sung E, Kim CH, Kang H, Ju YS, et al. Prevalence of acanthosis nigricans in relation to anthropometric measures: community-based cross-sectional study in Korean pre-adolescent school children. *Pediatr Int* 2008;50:667-73.
50. Rafalson L, Eysaman J, Quattrin T. Screening obese students for acanthosis nigricans and other diabetes risk factors in the urban school-based health center. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50:747-52.
51. Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989;87:269-72.
52. Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, et al. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:73-9.
53. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-507.
54. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, et al. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistant state distinct from the type A and B syndromes. *Diabetes* 1985;34:101-7.
55. Dong Z, Huang J, Huang L, et al. Associations of acanthosis nigricans with metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome women with normal body mass index. *J Dermatol* 2013;40:188-92.
56. Thomson RL, Buckley JD, Lim SS, et al. Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:1812-6.
57. Deeks A, Gibson-Helm M, Teede H. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation. *Fertil Steril* 2010;93:2421-3.
58. Bhattacharya SM, Jha A. Prevalence and risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2010;94:357-9.
59. Rassi A, Veras AB, dos Reis M, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with polycystic ovary syndrome. *Compr Psychiatry* 2010;51:599-602.

60. Zhuang J, Wang X, Xu L, et al. Antidepressants for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD008575.
61. Naessen S, Carlstrom K, Garoff L, et al. Polycystic ovary syndrome in bulimic women--an evaluation based on the new diagnostic criteria. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:388-94.
62. Morgan J, Scholtz S, Lacey H, Conway G. The prevalence of eating disorders in women with facial hirsutism: an epidemiological cohort study. *Int J Eat Disord* 2008;41:427-31.
63. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum Reprod* 2013;28:1361-8.
64. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986;293:355-9.
65. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-2.
66. Amer SA, Li TC, Bygrave C, et al. An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2002;17:1616-22.
67. Tapanainen JS, Koivunen R, Fauser BC, et al. A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1711-5.
68. Stener-Victorin E, Holm G, Labrie F, et al. Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:810-9.
69. Hashemi S, Ramezani Tehrani F, Noroozadeh M, Azizi F. Normal cut-off values for hyperandrogenaemia in Iranian women of reproductive age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:51-5.
70. Zawadzki J, Dunaif A, Givens J, Haseltine F. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach.. In: *Polycystic ovary syndrome*. Cambridge Blackwell Scientific Publications; 1992.
71. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
72. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.
73. Tehrani FR, Rashidi H, Khomami MB, et al. The prevalence of metabolic disorders in various phenotypes of polycystic ovary syndrome: a community based study in Southwest of Iran. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:89.
74. Hosseinpanah F, Barzin M, Keihani S, et al. Metabolic aspects of different phenotypes of polycystic ovary syndrome: Iranian PCOS Prevalence Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:93-9.
75. Goldenberg N, Glueck C. Medical therapy in women with polycystic ovarian syndrome before and during pregnancy and lactation. *Minerva Ginecol* 2008;60:63-75.
76. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008;26:72-84.
77. Gorry A, White DM, Franks S. Infertility in polycystic ovary syndrome: focus on low-dose gonadotropin treatment. *Endocrine* 2006;30:27-33.
78. Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric* 2009;12:22-5.
79. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:119-25.
80. Vrbikova J, Cifkova R, Jirkovska A, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:980-4.

81. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001;16:556-60.
82. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-13.
83. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1357-63.
84. Celik C, Tasdemir N, Abali R, et al. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. *Fertil Steril* 2014;101:1123-8 e1.
85. Norman RJ, Masters L, Milner CR, et al. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1995-8.
86. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3236-42.
87. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
88. Pesant MH, Baillargeon JP. Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;95:210-5.
89. Ramezani Tehrani F, Montazeri SA, Hosseinpanah F, et al. Trend of Cardio-Metabolic Risk Factors in Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2015;10:e0137609.
90. Hosseinpanah F, Barzin M, Tehrani FR, Azizi F. The lack of association between polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome: Iranian PCOS prevalence study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:692-7.
91. Foroozanfard F, Moosavi SGA, Mansouri F, Bazarganipour F. Obstetric and Neonatal Outcome in PCOS with Gestational Diabetes Mellitus. *J Family Reprod Health* 2014;8:7-12.
92. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
93. World cancer research fund international. Cancer facts and figures: Endometrial cancer rates. http://www.wcrf.org/cancer_statistics/cancer_facts/endometrial_cancer_rates.php (Accessed on January 30, 2016).
94. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice: Tamoxifen and endometrial Cancer. Committee opinion 232. ACOG 2000; Washington, DC.
95. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.
96. Prakansamut N, Sirayapiwat P, Triratanachat S. The percentages of endometrial hyperplasia and endometrial cancer among polycystic ovary syndrome (PCOS) patients presenting with abnormal menstrual pattern. *J Med Assoc Thai* 2014;97:159-64.
97. Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin Reprod Med* 2008;26:62-71.
98. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013;78:782-5.
99. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, et al. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol* 2015;136:99-103.
100. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111:607-13.

101. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:492-7.
102. Dewailly D, Pigny P, Soudan B, et al. Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Mullerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4399-405.
103. Azziz R. *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care*: Springer; 2007 edition (July 3, 2007); 2007.
104. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, et al. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5454-61.
105. Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, et al. Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 No;88:5137-44.
106. Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6072-6.
107. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1224-9.
108. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2562-8.
109. Orio F, Jr., Palomba S, Spinelli L, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3696-701.
110. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410-5.
111. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302-12.
112. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:595-600.
113. Bazarganipour F, Ziaei S, Montazeri A, et al. Psychological Investigation in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013;11:141.
114. Rasgon NL, Rao RC, Hwang S, et al. Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Affect Disord* 2003;74:299-304.
115. Eftekhar T, Sohravand F, Zabandan N, et al. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome and its affected domains. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2014;12:539-46.
116. Bhattacharya SM, Jha A. Prevalence and risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2010;94:357-9.
117. Laggari V, Diareme S, Christogiorgos S, et al. Anxiety and depression in adolescents with polycystic ovary syndrome and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2009;30:83-8.
118. De Niet JE, De Koning CM, Pastoor H, et al. Psychological well-being and sexarche in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2010;25:1497-503.

119. Nasiri Amiri F, Ramezani Tehrani F, Simbar M, et al. The Experience of Women Affected by Polycystic Ovary Syndrome: A Qualitative Study From Iran. *Int J Endocrinol Metab* 2014;12:e13612.
120. Hashemi s, Ramezani Tehrani F, Noroozadeh M, et al. Infertility, the Most Adverse Outcome Among Sexual Function Outcome Affecting of Iranian Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014;16:197-204.
121. Jedel E, Waern M, Gustafson D, et al. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Hum Reprod* 2010;25:450-6.
122. March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25:544-51.
123. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-8.
124. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Endokrynol Pol* 2011;62:238-42.
125. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:39.
126. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2012;27:3067-73.
127. Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. Current developments in the molecular genetics of the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:51-4.
128. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 8;95:14956-60.
129. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:707-18.
130. Isikoglu M, Berkkanoglu M, Cemal H, Ozgur K. Polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity? In: Allahbadia GN, Agrawal R, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Kent, UK: Anshan, Ltd; 2007:157-163. 2007.
131. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD007506.
132. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale H. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006;166:2081-6.
133. Yildiz B, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:162-8.
134. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013;6:1-13.
135. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 2006;66:S23-S8.
136. Bilo L, Meo R, Valentino R, et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2950-6.
137. Betts T, Yarrow H, Dutton N, et al. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure* 2003;12:323-9.
138. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383-8.

139. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla W. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-51.
140. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4182-7.
141. Codner E, Soto N, Lopez P, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2250-6.
142. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1050-2.
144. Kashanian M, Fazy Z, Pirak A. Evaluation of the relationship between gestational diabetes and a history of polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:289-92.
145. Holst S, Kjaer SK, Jorgensen ME, et al. Fertility problems and risk of gestational diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Fertil Steril* 2016; 106:427-34
146. Nicandri KF, Hoeger K. Diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:497-504.
147. Esmailzadeh S, Delavar MA, Amiri M, et al. Polycystic ovary syndrome in Iranian adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2014;26:559-65.
148. Zahiri Z, Sharami SH, Milani F, Mohammadi F, Kazemnejad E, Ebrahimi H, et al. Metabolic Syndrome in Patients with Polycystic Ovary Syndrome in Iran. *Int J Fertil Steril* 2016;9:490-6.
149. Amini M, Horri N, Farmani M, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women with type 2 diabetes. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:423-7.
150. Ashrafi M, Sheikhan F, Arabipoor A, et al. Gestational diabetes mellitus risk factors in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;181:195-9.
151. Spritzer PM. Primary and secondary prevention of metabolic and cardiovascular comorbidities in women with polycystic ovary syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2015;37:1-4.
152. Moran LJ, Ko H, Misso M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2013;113:520-45.
153. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, et al. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. *Endocrine*. 2013;44:583-90.
154. Altieri P, Cavazza C, Pasqui F, et al. Dietary habits and their relationship with hormones and metabolism in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology* 2013; 78:52-9.
155. Turner-McGrievy G, Davidson CR, Billings DL. Dietary intake, eating behaviors, and quality of life in women with polycystic ovary syndrome who are trying to conceive. *Human Fertil.* 2015;18:16-21.
156. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
157. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1999;28:341-59.
158. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. C-reactive protein before and after weight loss in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92:2944-51.
159. Lin AW, Lujan ME. Comparison of dietary intake and physical activity between women with and without polycystic ovary syndrome: a review. *Advances in Nutrition: An International Review Journal* 2014;5:486-96.
160. Frary JM, Bjerre KP, Glintborg D, Ravn P. The effect of dietary carbohydrates in women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2016;41:57-69.

161. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Science* 2013;125:423-32.
162. Moran LJ, Ranasinha S, Zoungas S, et al. The contribution of diet, physical activity and sedentary behaviour to body mass index in women with and without polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2013;28:2276-83.
163. Barr S, Reeves S, Sharp K, Jeanes YM. An isocaloric low glycemic index diet improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Acad Nutr Diet* 2013;113:1523-31.
164. Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, et al. Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study. *J Am Coll Nutr.* 2012;31:117-25.

اختلال‌های ناشی از کمبود ید

دکتر حسین دلشاد، دکتر فریدون عزیزی، دکتر نازنین مصلحی

غده‌ی تیروئید در ناحیه‌ی گردن و جلوی تراشه قرار گرفته و دو نوع هورمون با خواص بیولوژیک و فیزیولوژیک کاملاً مشخص ترشح می‌کند: ۱- هورمون‌های تیروئید که شامل تیروکسین (T4) و تری‌یدوتیرونین (T3) می‌باشند و اثرات فیزیولوژیک مهمی در متابولیسم بافت‌های مختلف و رشد دارند. ۲- کلسیتونین که ممکن است در تنظیم کلسیم بدن دخالت داشته باشد. تیروئید جنین انسان از یک ماه پس از تشکیل تخم قابل شناسایی است. در روز بیست و نهم جنینی تیروگلوبولین را سنتز نموده و سنتز هورمون تیروئید از حدود هفته‌ی ۱۱ زندگی داخل رحمی شروع می‌شود. هورمون دیگر غده‌ی تیروئید یعنی تری‌یدوتیرونین (T3) در حدود هفته‌ی بیست و چهارم جنینی در سرم قابل اندازه‌گیری است ولی غلظت آن در خون جنین همیشه پایین است. هورمون تیروتروپین (TSH) نیز در خون جنین یازده هفته قابل اندازه‌گیری می‌باشد. از نظر بافت شناسی غده تیروئید توسط کپسول نازکی احاطه شده است که به داخل آن نفوذ کرده، انشعابات نامنظمی را به وجود می‌آورد. بافت تیروئید از بیش از یک میلیون فولیکول ساخته شده است. هر فولیکول دارای یک محوطه‌ی مرکزی است که محل ذخیره‌ی هورمون‌ها است و از ماده‌ی پروتئینی صافی مملو است که حاوی مقادیر زیادی از تیروگلوبولین می‌باشد. دیواره‌ی فولیکول را سلول‌های اپیتلیوم تیروئید - که محل سنتز هورمون‌ها هستند - تشکیل می‌دهند. مجموعه‌ی ۲۰ تا ۴۰ فولیکول، لوبول نامیده می‌شود. بین سلول‌های اپیتلیوم و نیز در بافت همبندی تیروئید، سلول‌های دیگری با تعداد کمتر موجودند که به آنها سلول‌های پارافولیکولی یا C cell می‌گویند. این سلول‌ها در تشکیل هورمون‌های تیروئید دخالتی ندارند بلکه هورمون کلسیتونین را سنتز می‌کنند (۱). کار اصلی غده‌ی تیروئید سنتز و ترشح هورمون‌های تیروئید است. برای انجام صحیح این وظیفه لازم است که: ۱- غده‌ی تیروئید طبیعی باشد ۲- هورمون تیروتروپین به مقدر طبیعی از هیپوفیز ترشح شود و ۳- مقادیر کافی ید در اختیار تیروئید قرار گیرد. جذب ید توسط غده تیروئید قدم اول و بسیار مهم در تولید هورمون‌های تیروئید است. اگر چه تیروئید دارای مکانیسم‌های خودتنظیمی است که می‌تواند تا حدودی کمبود نسبی ید را جبران کند، اما کمبود متوسط تا شدید ید موجب بروز اختلال‌های مهم در اعمال غده‌ی تیروئید می‌شود. قسمت اعظم ید از راه غذا و آب به بدن می‌رسد و مقدار کمتری نیز در بدن از تجزیه‌ی مواد یددار حاصل می‌شود. ید از دستگاه گوارش به سرعت جذب می‌شود و فقط مقدار کمی از آن با مدفوع دفع می‌گردد (۲).

عامل یا عوامل سبب شناسی

چرخه ید در طبیعت

ید یک عنصر شیمیایی از گروه هالوژنها بوده که بصورت مولکولی حاوی دو اتم ید و به شکل یون آیوداید^۱ در طبیعت موجود است. منشا اصلی ید جلبکها و فیتو پلانکتونهای دریایی هستند. این موجودات گازهای ارگانیک ید دار بنام متیل آیوداید از خود آزاد نموده که پس از ورود بداخل آب دریاها و اقیانوسها سر انجام از سطح آب تبخیر و وارد اتمسفر می‌شوند. سالانه حدود ۴۰۰۰۰۰ تن ید از این طریق به اتمسفر اضافه می‌گردد. متیل آیوداید (CH_3I, CH_2I_2) در اتمسفر تحت اثر تابش نور خورشید به ید غیر آلی تبدیل گردیده و بصورت قطرات ریزی (اerosol) در جو زمین پراکنده می‌شود. ریزش باران و یا رسوب مستقیم این قطرات، ید را مجدداً به زمین و آب دریاها و اقیانوس ها بر می‌گرداند. در مقایسه با یدی که کره زمین از راه تبخیر از دست می‌دهد ید کمتری از اتمسفر به زمین بر می‌گردد. لذا با توجه به اینکه هیچ منبع طبیعی دیگری برای جایگزینی آن وجود ندارد کمبود ید در خاک پایدار خواهد بود. ید در پوسته زمین ذخیره شده و از نظر فراوانی شصت و یکمین عنصر شیمیایی موجود در آن محسوب می‌گردد. ریزش باران و جاری شدن سیلاب باعث شستشوی پوسته زمین و سرازیر شدن آن از مناطق مرتفع به سمت مناطق کم ارتفاع و نهایتاً به داخل آب دریاها و اقیانوس ها می‌گردد. نتیجه این چرخه کاهش ید مناطق مرتفع و کوهستانی زمین خواهد بود و تمام گیاهانی که در چنین خاکی رشد می‌کنند کمبود ید خواهند داشت. انسانها و حیوانات نیز که بطور کلی از منابع غذایی رشد نموده در این خاک ها تغذیه می‌شوند با کمبود ید روبرو خواهند بود. میزان ید موجود در گیاهان رشد نموده در خاک‌های با کمبود ید، ۱۰ میکروگرم به ازای هر کیلو گرم وزن خشک آنها بوده در حالیکه این مقدار برای گیاهان رشد نموده در خاک هایی که ید کافی دارند به ۱۰۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلو گرم وزن خشک آنها می‌رسد (۲).

ید یک عنصر اساسی برای تولید هورمون‌های تیروئید و رشد و نمو مغز انسان و حیوانات بوده و کمبود آن یک معضل قدیمی و یکی از شایع‌ترین علل قابل پیشگیری آسیب مغزی در دنیای امروزی تلقی می‌شود (۳). اهمیت بیولوژیکی ید، شرکت در ساختمان هورمون‌های تیروئیدی T3 و T4 است. هورمون‌های تیروئید در تنظیم متابولیسم بیشتر سلول‌های بدن و همچنین در رشد و نمو فیزیکی و تکامل سیستم عصبی انسان و حیوانات نقش حیاتی دارند. کمبود ید عملکرد تیروئید را دچار اختلال نموده و بر حسب اینکه این کمبود در چه زمانی حاصل شود و نیز بر اساس شدت کمبود آن، عوارض و تغییرات حاصله را تحت عنوان اختلالات ناشی از کمبود ید^۲ (IDD) تقسیم بندی می‌کنند (۴) (جدول ۱). مقدار ید موجود در بدن بسیار اندک (۱۵ تا ۲۰ میلی گرم) می‌باشد. نیاز روزانه توصیه شده توسط سازمان جهانی بهداشت برای رشد طبیعی در گروه‌های سنی مختلف در جدول ۲ آمده است (۵).

¹ Iodide

² Iodine Deficiency Disorders

جدول ۱- طیف اختلال‌های ناشی از کمبود ید

مرحله کمبود	عوارض و اختلالها
دوران جنینی	سقط، تولد جنین مرده، ناهنجاری‌های مادرزادی، اختلال‌های حرکتی، روانی و ذهنی، کم کاری تیروئید، کرتنیسم عصبی و میکزادمی، دیپلژی اسپاستیک، کری و لالی، عقب ماندگی روانی و ذهنی
نوزادی، کودکی و نوجوانی	افزایش مرگ و میر نوزادی، کم کاری تیروئید نوزادی، تاخیر رشد فیزیکی و ذهنی
بزرگسالان	گواتر توام با عوارض آن، پر کاری تیروئید پس از جبران کمبود ید
تمام سنین	گواتر، کم کاری تیروئید، اختلال عملکرد ذهنی، افزایش استعداد به آسیب های ناشی از رادیاسیون هسته ای

اپیدمیولوژی توصیفی و رویداد بیماری

۱- دوره نهفتگی

نقش فیزیولوژیک هورمون‌های تیروئید دخالت در رشد و نمو طبیعی و سرعت افتراق سلولی و بیان ژن‌ها است. کمبود خفیف ید معمولا بدون علامت بوده اما در کمبود متوسط تا شدید، گواتر با و یا بدون اختلال عملکرد غده تیروئید شایع‌ترین تظاهر بالینی است. طول مدت کمبود ید برای بروز گواتر معمولا بیش از ۵ سال است. بیشترین اختلال مربوط به زمانی است که میزان ید دریافتی در زمان بارداری کافی نباشد. در نتیجه کمبود ید در دوران بارداری سبب بروز اختلال در تولید هورمون‌های تیروئید مادر و جنین خواهد شد که با محروم نمودن مغز در حال رشد جنین باعث عقب ماندگی ذهنی وی می‌گردد (۶).

جدول ۲ - مقدار توصیه شده دریافت روزانه ید توسط سازمان جهانی بهداشت

مقدار توصیه شده (میکروگرم در روز)	گروه سنی
۹۰	کودکان صفر تا ۵ سال
۱۲۰	کودکان ۶ تا ۱۲ سال
۱۵۰	بالغین بالای ۱۲ سال
۲۵۰	زمان بارداری
۲۵۰	زمان شیر دهی

۲- بیماری‌زایی و سیر طبیعی

بروز تظاهرات بالینی انواع مختلف اختلالات ناشی از کمبود ید بستگی به شدت، طول مدت و دوران زندگی فرد دارد. شایع‌ترین تظاهر بالینی کمبود ید در جهان، گواتر آندمیک و در نوع شدید خود کرتینیسم می‌باشند.

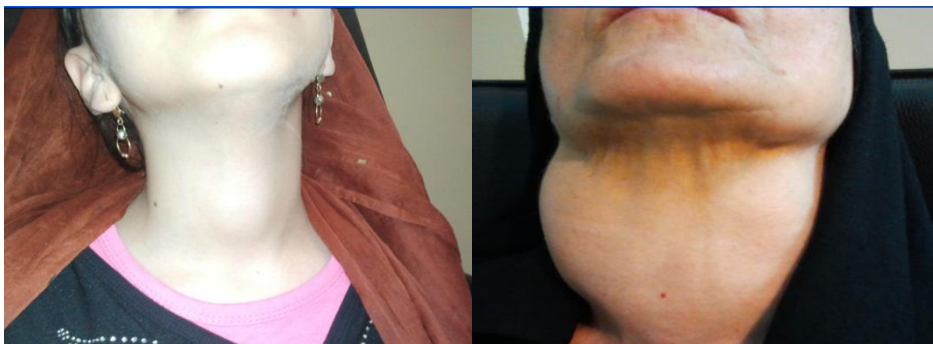
گواتر آندمیک: به بزرگ شدن غده تیروئید در بیش از ۵ درصد کودکان ۶ تا ۱۲ ساله یک منطقه اطلاق می‌شود. اکثر مناطق کوهستانی دنیا جز نواحی دچار گواتر آندمیک بوده و یا هستند. تا دو دهه قبل در اکثر شهرها و روستاهای کشور ایران بخصوص در دامنه رشته کوه البرز و زاگرس نیز گواتر آندمیک بسیار شایع بود. عدم دریافت کافی ید در افراد مهمترین عامل ایجاد گواتر است. در تائید این ادعا به چهار نکته می‌توان اشاره نمود: ۱- ارتباط نزدیک بین عدم دریافت کافی ید و بروز گواتر در جمعیت در معرض کمبود ید ۲- کاهش قابل توجه شیوع گواتر پس از اضافه نمودن ید به مواد غذایی ۳- بروز تغییرات در متابولیسم ید در بیمار مبتلا به گواتر آندمیک که با تامین ید، قابل برگشت است و ۴- تغییرات ناشی از کمبود ید در تیروئید حیوانات که مشابه با تغییرات در تیروئید انسان است. هر چند ارتباط بین کمبود ید و بروز گواتر آندمیک بخوبی شناخته شده اما عوامل دیگری نیز ممکن است در بروز آن موثر باشند. گواتروژن‌ها معمولاً زمانی فعال هستند که دریافت ید محدود بوده و یا اینکه به مدت طولانی مورد مصرف قرار گیرند. شناخت مواد غذایی گواتروژن به مشاهده Chesney و همکاران او در سال ۱۹۲۸ میلادی بر می‌گردد. آنها مشاهده نمودند که خرگوش‌هایی که با مقادیر زیاد هویج تغذیه می‌شوند، دچار گواتر می‌گردند. در سال ۱۹۳۶ میلادی نیز Barker ملاحظه نمود که تجویز تيو سیانات با دوزهای بالا برای درمان پرفشاری خون منجر به گواتر می‌گردد. جدول ۳ مواد غذایی گواتروژن و نحوه عمل آنها در بروز گواتر را نشان می‌دهد.

جدول ۳- مواد غذایی گواتروژن و نحوه عمل آنها در بروز گواتر

گواتروژن‌ها	نحوه عمل
کاساوا، لوبیا، تخم کتان، ارزن هندی، سیب زمینی شیرین	حاوی گلوکوزیدهای سیانوژنیک بوده که به تیوسیانات‌ها تبدیل می‌گردند و مانع ورود ید بداخل غده تیروئید می‌شوند.
کلم، کلم پیچ، گل کلم، بروکلی، شلغم	حاوی گلوکوزینولات‌ها بوده که با جذب ید توسط غده تیروئید رقابت می‌کنند.
سویا، ارزن	فلاونیدهای موجود باعث اختلال فعالیت آنزیم پر اکسیداز می‌شوند.
کمبود سلنیوم	تجمع پراکسیداز ممکن است باعث تخریب سلول‌های تیروئید گردیده و کمبود دیودیناز نیز سنتز هورمون تیروئید را مختل می‌نماید.
کمبود آهن	باعث کاهش فعالیت آنزیم تیروئید پر اکسیداز وابسته به هم (Heme) گردیده و ممکن است در کارایی اقدامات پیشگیری کننده از کمبود ید تداخل ایجاد نماید.
کمبود ویتامین A	از طریق کاهش اثر مهار کنندگی واسطه به ویتامین A ژن TSH β ، باعث افزایش تحریک TSH و گواتر می‌گردد.

از نظر آسیب شناسی هیچگونه یافته میکروسکوپیکی بارزی برای افتراق نسج تیروئید در گواتر آندمیک با گواتر های ساده یا تک گیر^۱ وجود ندارد. دوره‌های مکرر هیپرپلازی حاصل از کمبود ید و بدنبال آن برگشت به حالت طبیعی و آتروفی منجر به بروز ندول‌های متعدد، مناطق هیپرپلاستیک، دژنراتیو و عناصر ترمیم یافته در غده تیروئید می‌گردند. غده تیروئید اغلب در کودکان مبتلا، بطور یکنواخت بزرگ بوده اما در بالغین اکثرا بصورت گواتر گره‌ای است (شکل ۱ و ۲). مشخصه آزمایشگاهی، افزایش جذب ید رادیو اکتیو (RAIU)، سطح طبیعی یا پائین مقدار T4 توتال و T4 آزاد سرم، سطح طبیعی یا افزایش یافته مقدار T3 و TSH سرم و کاهش دفع ادراری ید می‌باشد. آنتی بادی ضد تیروگلوبولین و یا ضد تیروئید پر اکسیداز معمولا منفی است.

از نظر پاتوفیزیولوژی کاهش دریافت ید باعث بروز تغییرات قابل توجه در عملکرد غده تیروئید می‌گردد و ترشح هورمون‌های تیروئید ممکن است در محدوده طبیعی حفظ شود. این واکنش‌های جبرانی شامل تحریک مکانیسم جذب ید توسط غده تیروئید و همچنین تحریک مراحل بعدی در متابولیسم داخل تیروئیدی ید می‌باشند که منجر به سنتز و ترشح بیشتر هورمون T3 از غده تیروئید می‌گردند. افزایش ترشح TSH ممکن است در بروز این واکنش‌ها دخیل باشد. اما افزایش TSH سرم معمولا در کمبودهای شدید ید دیده می‌شود. در کمبودهای خفیف تا متوسط، TSH سرم در محدوده طبیعی بوده لذا احتمال می‌رود که افزایش حساسیت تیروئید به TSH مسئول باشد. صرفنظر از افزایش نسبی TSH و یا افزایش حساسیت به آن، تحریک غده تیروئید با افزایش ترشح تیروگلوبولین و بالا رفتن غلظت سرمی آن مشخص می‌گردد. حفظ غلظت طبیعی هورمون‌های تیروئید با این واکنش‌های جبرانی تا زمانی که دریافت ید بیشتر از حداقل ۵۰ میکروگرم در روز باشد میسر خواهد بود. چنانچه میزان دریافت روزانه ید به کمتر از این مقدار بحرانی برسد محتوای داخل تیروئیدی ید نیز کاهش یافته که منجر به بروز گواتر و کم کاری تیروئید می‌گردد.



شکل ۲- گواتر گره ای

شکل ۱- گواتر منتشر

¹ Sporadic

کرتینیسم آندمیک : اولین بار توصیف گواتر و کرتینیسم در دوران رنسانس صورت گرفت. در سال ۱۷۵۴ میلادی واژه "کرتن" در دائرة المعارف Diderot با عنوان شخص کودن و ابله که کر و لال بوده و گواتر آویزانی در ناحیه جلو گردن دارد توصیف گردید که در سوئیس، جنوب فرانسه و شمال ایتالیا شیوع قابل توجهی داشت. بعد از توصیف، شناسایی و کنترل کرتینیسم در طول قرن هفدهم تا نوزدهم، این مشکل به فراموشی سپرده شد تا اینکه در سال ۱۹۰۸ میلادی McCarrison دو نوع از کرتینیسم آندمیک را از کوهستان‌های Karakoram (پاکستان فعلی) توصیف نمود و در دهه ۱۹۶۰ نیز این عارضه مجدداً از مناطق مختلف جهان از جمله آمریکای لاتین، آفریقا، چین، اندونزی و گینه نو گزارش گردید.

اولین تعریف کرتینیسم آندمیک در سال ۱۹۸۶ میلادی توسط Pan American Health Organization ارائه گردید و در سال ۱۹۹۴ میلادی توسط WHO/UNICEF/ICCIDD مورد تأیید قرار گرفت. این تعریف سه شاخص مهم را شامل می‌شود:

۱- همه گیری شناسی : این اختلال با گواتر آندمیک و کمبود شدید ید توأم است.

۲- تظاهرات بالینی : شامل عقب ماندگی ذهنی توأم با هر یک از موارد زیر:

الف : نوع غالب با سندرم عصبی شامل اختلال در شنوایی و تکلم و اختلالات مشخصه با درجات مختلف در ایستادن و راه رفتن

ب : نوع غالب با کم کاری تیروئید و تاخیر رشد

۳- پیشگیری : در مناطقی که کمبود ید بطور کافی جبران گردیده از بروز کرتینیسم آندمیک نیز جلوگیری شده است.

کمبود شدید ید در اوایل بارداری مسئول عمده بروز کرتینیسم عصبی^۱ است. اطلاعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که از هفته ۱۴-۱۲ تا هفته ۳۰-۲۰ بارداری زمان بحرانی برای بروز آسیب‌های مغزی است. تکثیر نورون‌های کورتکس مغز جنین، مهاجرت و شکل‌گیری اولیه آن‌ها بین هفته ۱۲ الی ۱۸ بارداری صورت می‌گیرد. شکل‌گیری عصب شنوایی نیز در همین زمان رخ می‌دهد.

افراد مبتلا به کرتینیسم میکسدمی، از عقب ماندگی ذهنی خفیف تری برخوردار بوده اما تمام علائم و نشانه‌های بالینی کم کاری شدید تیروئید را نشان می‌دهند. علاوه بر کمبود شدید ید در دوران بارداری سه عامل دیگر نیز در اتیولوژی این نوع از کرتینیسم دخیل می‌باشند : ۱- مصرف بیش از حد کاساوا که منجر به افزایش تولید تیوسیانات در بدن می‌گردد. تیوسیانات از جفت عبور نموده و جذب ید توسط غده تیروئید جنین را مهار می‌کند. ۲- کمبود سلنیوم بخصوص در کشور آفریقایی زئیر که شیوع کرتینیسم میکسدمی در آن بالا است. سلنیوم در گلووتاتیون پر اکسیداز وجود داشته و باعث سم زدایی H₂O₂ که به مقدار زیاد در غده تیروئید تحریک شده با TSH ناشی از کمبود ید تولید شده می‌گردد. تجمع H₂O₂ در داخل سلول‌های تیروئید باعث تخریب آنها و

¹ Neurological Cretinism

فیبروز غده می‌شود. ۳- برخی از مولفین عوامل ایمنی را مسئول تخریب غده تیروئید می‌دانند. هر چند نقش این عوامل در بروز کرتینیسم آندمیک مورد اختلاف نظر می‌باشد. مشخصات دو نوع کرتینیسم در جدول ۴ و تظاهر بالینی آنها در شکل ۳ و ۴ نشان داده شده‌اند.



شکل ۴ - بیمار مبتلا به کرتینیسم میکسدمی



شکل ۳ - بیمار مبتلا به کرتینیسم عصبی

جدول ۴ - مقایسه بالینی دونوع کرتینیسم عصبی و میکسدمی

تظاهر بالینی	کرتینیسم عصبی	کرتینیسم میکسدمی
عقب ماندگی ذهنی	اغلب در فرم شدید وجود دارد	در فرم خفیف تر وجود دارد
کری و لالی	معمولا وجود دارد	وجود ندارد
دیپلزی مغزی	اغلب وجود دارد	وجود ندارد
انحراف چشم‌ها	اغلب وجود دارد	وجود ندارد
قد	معمولا طبیعی است	تاخیر رشد شدید معمول است
مشخصات کلی	نشانه‌هایی از کم کاری تیروئید وجود ندارند	نشانه‌های کم کاری شدید تیروئید وجود دارند
رفلکس‌ها	تشدید یافته	تاخیر زمان بازگشت
نوار قلبی	طبیعی	کاهش ارتفاع کمپلکس QRS تام با برادیکاردی
راديوگرافی اندام‌ها	طبیعی	دیسژنزی اپی فیزها
تاثیر هورمون‌های تیروئید	بدون تاثیر	باعث بهبودی می‌شود

جدول ۵ - شاخص‌های اپیدمیولوژیکی ارزیابی وضعیت تغذیه ای ید جامعه بر اساس میانه ید ادرار

میزان دریافت ید و وضعیت ید جامعه	میانه ید ادرار (میکروگرم در لیتر)	جمعیت هدف
ناکافی، کمبود شدید ید	کمتر از ۲۰	کودکان دبستانی
ناکافی، کمبود متوسط ید	۲۰ تا ۴۹	
ناکافی، کمبود خفیف ید	۵۰ تا ۹۹	
کافی، مطلوب	۱۰۰ تا ۱۹۹	
بیشتر از حد کفایت خطر بروز پرکاری تیروئید ناشی از ید در افراد مستعد	۲۰۰ تا ۲۹۹	
بیشتر از حد کفایت خطر بروز پرکاری تیروئید ناشی از ید و بیماری‌های خود ایمنی تیروئید	بالای ۳۰۰	
ناکافی	کمتر از ۱۵۰	خانم‌های باردار
کافی	۱۵۰ تا ۲۴۹	
بیشتر از حد کفایت	۲۵۰ تا ۴۹۹	
بیشتر از حد کفایت	مساوی یا بیشتر از ۵۰۰	خانم‌های شیرده و کودکان کمتر از ۲ سال
ناکافی	کمتر از ۱۰۰	
کافی	مساوی یا بیشتر از ۱۰۰	

ارزیابی کمبود ید در جامعه

چهار روش برای ارزیابی وضعیت ید جامعه وجود دارند (۷): غلظت ید ادرار^۱، میزان شیوع گواتر، اندازه گیری TSH سرم و اندازه گیری غلظت تیروگلوبولین سرم. این شاخص‌ها مکمل یکدیگر بوده بطوریکه غلظت ید ادرار شاخص حساسی برای میزان ید دریافتی اخیر (چند روز) و غلظت تیرو گلوبولین نشان‌دهنده مقدار ید دریافتی در طی چند هفته تا چند ماه اخیر می‌باشند در حالیکه تغییر در اندازه و شیوع گواتر انعکاسی از میزان ید دریافتی برای مدت طولانی (ماه‌ها تا سال‌ها) است.

اندازه گیری غلظت ید ادرار: از آنجایی که بیش از ۹۰ درصد ید دریافتی از طریق ادرار دفع می‌شود، غلظت ید ادرار شاخص بسیار خوبی از میزان دریافت اخیر ید است. در مطالعات اپیدمیولوژیکی غلظت ید یک نمونه از ادرار از تعداد مشخصی از جمعیت هدف، مورد اندازه گیری قرار گرفته و بر حسب میکروگرم در لیتر ادرار بیان می‌شود. با این شاخص می‌توان وضعیت ید کل جمعیت را تقسیم بندی نمود (جدول ۵). دریافت ید افراد و در نتیجه میزان دفع ادراری آن ممکن است از روزی به روز دیگر متغیر باشد لذا این تصور که تمام افرادی که غلظت ید ادرار کمتر

¹ Urinary Iodine Concentration= UI

از ۱۰۰ میکرو گرم در لیتر داشته دچار کمبود ید هستند ، اشتباه خواهد بود. بر اساس غلظت ید ادرار مقدار دریافت روزانه ید افراد را نیز می‌توان با استفاده از فرمول زیر تخمین زد:

$$\text{دریافت روزانه ید} = \text{ید ادرار (میکروگرم در لیتر)} \times 0.235 \times \text{وزن بدن (کیلو گرم)}$$

با استفاده از این فرمول میانه ید ادرار ۱۰۰ میکروگرم در لیتر معادل دریافت روزانه ۱۵۰ میکرو گرم ید خواهد بود.

ارزیابی شیوع گواتر : معاینه بالینی (مشاهده و لمس گردن) و اولترا سونوگرافی تیروئید دو روش موجود برای اندازه گیری اندازه تیروئید می‌باشند. در لمس تیروئید چنانچه اندازه هر یک از لب های تیروئید بزرگتر از بند انتهایی انگشت شست فرد معاینه شونده باشد گواتر تلقی می‌شود. سازمان جهانی بهداشت بر اساس معاینه بالینی تیروئید گواترها را طبق جدول ۶ تقسیم بندی نموده است .

جدول ۶- درجه بندی گواتر بر اساس تقسیم بندی سازمان جهانی بهداشت

درجه	شرح
صفر	در معاینه بالینی تیروئید قابل مشاهده و لمس نیست.
یک	در معاینه بالینی تیروئید قابل لمس بوده ولی در وضعیت عادی گردن قابل مشاهده نیست.
دو	در معاینه بالینی علاوه بر قابل لمس بودن، تیروئید در وضعیت عادی گردن نیز قابل مشاهده است.

در مناطق دچار کمبود خفیف تا متوسط ید، معاینه بالینی تیروئید حساسیت و اختصاصیت زیادی نداشته و اندازه گیری حجم تیروئید با اولتراسونوگرافی توصیه می‌شود. از طرف دیگر برگشت اندازه تیروئید به حد طبیعی ممکن است بعد از ماه‌ها تا سال‌ها پس از اصلاح کمبود ید حاصل شود. بنابراین در این مرحله گذر از کمبود ید به سمت کفایت یدرسانی، شیوع گواتر در جمعیت مورد نظر نمی‌تواند قابل اعتبار باشد. سازمان جهانی بهداشت استفاده از شیوع گواتر را نیز برای ارزیابی شدت کمبود ید یک جامعه توصیه می‌کند (جدول ۷) .

جدول ۷- درجه بندی شدت کمبود ید بر اساس شیوع گواتر

شدت کمبود ید	شیوع گواتر (درصد)
کفایت ید رسانی	کمتر از ۵
کمبود خفیف ید	۵ تا ۱۹/۹
کمبود متوسط ید	۲۰ تا ۲۹/۹
کمبود شدید ید	بیشتر از ۳۰

اندازه گیری تیروتروپین سرم: از آنجایی که ترشح تیروتروپین (TSH) عمدتاً تحت تاثیر هورمون‌های تیروئید در گردش خون که خود نیز انعکاسی از میزان دریافت ید هستند قرار دارد، لذا اندازه گیری آن می‌تواند شاخصی از وضعیت تغذیه ای ید باشد. اما در کودکان بزرگتر و افراد بالغ، مقدار TSH در کمبود ید معمولاً در محدوده طبیعی قرار می‌گیرد. بنابراین تیروتروپین شاخص حساسی برای وضعیت تغذیه ای ید در بالغین نیست. در مقابل TSH شاخص حساسی از وضعیت دریافت ید در دوران نوزادی بوده و مقدار آن در نوزادانی که در چند هفته اول عمر خود با کمبود ید روبرو هستند افزایش پیدا می‌کند. در مناطقی که غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید با اندازه گیری TSH خون کامل نوزادان ۳ تا ۴ روز پس از تولد انجام می‌شود چنانچه در بیش از ۳ درصد نوزادان مقدار TSH بیشتر از ۵ mIU/L باشد، آن منطقه را می‌توان جز مناطق دچار کمبود ید بحساب آورد.

اندازه گیری تیروگلوبولین: تیروگلوبولین فقط در غده تیروئید سنتز شده و بیشترین ماده پروتئینی داخل تیروئیدی است. در شرایط عدم وجود کمبود ید، مقدار سرمی آن بطور طبیعی کمتر از ۱۰ $\mu\text{g/L}$ می‌باشد. در مناطق دچار گواتر آندمیک غلظت سرمی تیروگلوبولین بعلت افزایش توده سلول‌های تیروئیدی و تحریک TSH بیشتر می‌شود. محدوده طبیعی تیروگلوبولین در کودکان با دریافت کافی ید بین ۴ تا ۴۰ میکرو گرم در لیتر می‌باشد. جدول ۸ تقسیم بندی کمبود ید جامعه را بر اساس شاخص‌های ارزیابی کننده، نشان می‌دهند.

جدول ۸ - تقسیم بندی کمبود ید در جامعه

شاخص	بدون کمبود ید	کمبود ید خفیف	کمبود ید متوسط	کمبود ید شدید
میانه ید ادرار (میکرو گرم در لیتر)	بیشتر از ۱۰۰	۵۰ - ۹۹	۲۰ - ۴۹	کمتر از ۲۰
شیوع گواتر (درصد)	کمتر از ۵	۵ - ۲۰	۲۰ - ۳۰	بیشتر از ۳۰
TSH > 5 mIU/L نوزادان (درصد)	کمتر از ۳	۳ - ۲۰	۲۰ - ۴۰	بیشتر از ۴۰
کرتینیسم	وجود ندارد	وجود ندارد	وجود دارد	وجود دارد

انتشار جغرافیایی

وضعیت جهانی و منطقه‌ای بیماری

شناخت بشر از گواتر به هزاران سال قبل و از کرتینیسم به صدها سال قبل برمی‌گردد. قدیمی‌ترین گزارش در مورد این پدیده‌ها به تمدن‌های قدیم چینی، هندو و سپس یونان و رم مربوط می‌شود (۸). قرن نوزدهم آغاز کوشش‌های جدی برای کنترل مشکل گواتر بود. در سال ۱۸۱۳ میلادی با کشف ید توسط Courtois از Fucus vesicularis دریایی، علت گواتر و کرتینیسم به کمبود ید نسبت داده شد (۹). ارتباط بین گواتر و ید در سال

۱۸۹۶ میلادی برای اولین بار با نشان دادن وجود ید در غده تیروئید توسط Baumann به اثبات رسید. اقدامات انجام شده در زمینه پیشگیری و کنترل گواتر در قرن بیستم براساس فعالیت‌های David Marin است (۱۰) که در سال ۱۹۱۵ اعلام نمود که: "گواتر آندمیک آسان‌ترین بیماری شناخته شده قابل پیشگیری است". در اولین مطالعه ملی سلامت و تغذیه^۱ (NHANES-I) که در طی سال‌های ۱۹۷۱ الی ۱۹۷۴ میلادی در آمریکا صورت گرفت، میانه ید ادراری جمعیت مورد مطالعه ۳۲۰ میکروگرم در لیتر بوده که نشان‌دهنده دریافت کافی و حتی بیش از حد ید در آمریکائیان بود (۱۱). اما در بررسی NHANES-III که طی سال‌های ۱۹۸۸ الی ۱۹۹۴ میلادی صورت گرفت این مقدار به ۱۴۵ میکروگرم در لیتر کاهش یافته و در بررسی NHANES-2001-2002 میانه ید ادرار کماکان ثابت و در حد ۱۶۸ میکروگرم در لیتر بود (۱۲). هرچند میزان دریافت ید جامعه آمریکایی از سال ۱۹۷۰ میلادی به بعد حدود ۵۰ درصد کاهش یافته اما کشور آمریکا هنوز عاری از کمبود ید^۲ تلقی می‌شود (۱۳). بررسی‌های مدون در ارتباط با شیوع گواتر در برخی از کشورهای آمریکای لاتین از سال ۱۹۳۰ میلادی شروع شد. اما علیرغم گذشت ۳۰ سال از تصویب قانون یددار نمودن نمکها در این کشورها، بررسی‌های سال‌های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ میلادی گویای پایداری کمبود ید در آمریکای لاتین بوده و تنها تعداد اندکی از این کشورها وضعیت ید نزدیک به میزان کافی داشتند (۱۸-۱۴).

مناطق کوهستانی اروپا از جمله سوئیس، استرالیا، ایتالیا، فرانسه و بلغارستان نیز از قرن‌ها پیش دچار گواتر آندمیک اغلب توام با کرتینیسم بوده‌اند. مصرف همگانی نمک‌های یددار منجر به کاهش قابل ملاحظه گواتر و کرتینیسم در اوایل قرن بیستم در سوئیس گردید. در اواخر ۱۹۸۰ میلادی بررسی انجمن تیروئید اروپا مشخص نمود که بجز کشورهای اسکانديناوی، استرالیا و سوئیس اغلب کشورهای اروپایی یا حداقل برخی از مناطق این کشورها هنوز متأثر از کمبود ید می‌باشند (۲۳-۱۹).

نتایج بررسی‌های اپیدمیولوژیکی وسیع که در تمام کشورهای تازه استقلال یافته از کشور اتحاد جماهیر شوروی سابق در طی سال‌های ۱۹۹۱ تا ۲۰۰۲ میلادی صورت گرفت نشان داد که جمعیت این کشورها با درجات مختلفی از کمبود ید روبرو هستند که با مصرف مجدد نمک‌های یددار، کمبود ید در برخی از این کشورها اصلاح گردیده و یا از شدت آن کاسته شده است.

بیشترین جمعیت در معرض خطر کمبود ید در جهان در قاره آسیا و اقیانوسیه زندگی می‌کنند. قسمت قابل توجه این افراد در سه کشور پرجمعیت دنیا یعنی چین، هند و اندونزی که در دامنه رشته کوه‌های هیمالیا واقع شده‌اند پراکنده می‌باشند.

تا قبل از سال ۱۹۸۷ میلادی کمبود ید بعنوان یک مشکل بهداشت عمومی در خاورمیانه و مدیترانه شرقی^۳ (ME/EMR) شناخته نشده بود. در سال ۱۹۸۹ جمهوری اسلامی ایران بعنوان اولین کشور منطقه، اقدام به پایش گواتر و دیگر جنبه‌های کمبود ید در سطح ملی نموده و کشورهای سوریه، اردن، مصر، لبنان، مراکش و

¹ National Health and Nutrition Examination survey-I

² Iodine sufficient

³ Middle East/Eastern Mediterranean Region= ME/EMR

عمان نیز کمی بعد اقدام مشابهی را انجام دادند نتیجه این بررسی‌ها حاکی از هیپرآندمیک و آندمیک بودن گواتر در تقریباً تمام کشورهای منطقه بود. جمهوری اسلامی ایران و سوریه از اولین کشورهایی بودند که اقدام به یددار نمودن نمک‌های مصرفی در منطقه ME/EMR نمودند.

تا قبل از سال ۱۹۹۰ میلادی تنها چند کشور معدود از جمله سوئیس، برخی از کشورهای اسکاندیناوی، استرالیا، ایالت متحده آمریکا و کانادا بطور کامل عاری از کمبود ید بودند. پس از آن تلاش‌های قابل توجهی برای بهبود دریافت ید جوامع از طریق ید دار کردن همگانی نمک^۱ در اکثر کشورهای دنیا صورت گرفته است بطوریکه در حال حاضر حدود دو سوم جمعیت جهان تحت پوشش تغذیه با نمک ید دار هستند (۲۴). بر اساس آخرین گزارش یونیسف، از ۲۴۱ میلیون دانش آموز دنیا، حدود ۳۰ درصد دریافت ید ناکافی دارند که ۵/۲ درصد از آنها دچار کمبود ید شدید، ۸/۱ درصد دچار کمبود ید متوسط و ۱۵/۹ درصد نیز کمبود ید خفیف دارند (۲۵). بیش از نیمی از این کودکان در دوناحیه: ۷۵ میلیون در جنوب شرقی آسیا و ۵۸ میلیون در قاره آفریقا ساکن هستند. در مجموع درصد کودکانی که ید کافی دریافت نمی‌کردند در طی دهه گذشته از ۳۶/۵ درصد در سال ۲۰۰۳ به ۳۱/۵ درصد در سال ۲۰۰۷ و نهایتاً به ۲۹/۸ درصد در سال ۲۰۱۱ میلادی کاهش یافته است. بیشترین کاهش شیوع بین سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۱ میلادی در اروپا، مدیترانه شرقی، جنوب شرقی آسیا و پاسیفیک غربی اتفاق افتاده است. میزان کلی دانش آموزانی که دریافت ید کافی نداشتند از سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۷ میلادی ۵ درصد کاهش داشته در حالیکه این میزان از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۱ میلادی تنها ۱/۷ درصد بوده است. هر چند این پیشرفت آهسته بنظر می‌رسد اما در سطح ملی ۲۲ کشوری که در سال ۲۰۰۷ میلادی دچار کمبود ید بودند در سال ۲۰۱۱ به کفایت ید رسانی دست یافته‌اند. در مجموع تعداد کشورهای دچار کمبود ید از ۵۴ کشور در سال ۲۰۰۳ به ۳۲ کشور در سال ۲۰۱۱ میلادی کاهش یافته است. بین سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۳ میلادی، تعداد کلی کشورهایی که به کفایت ید رسانی دست یافته‌اند از ۹۷ کشور به ۱۱۱ کشور افزایش یافته است (۲۶). علیرغم پیشرفت‌های انجام شده در زمینه کنترل کمبود ید جوامع در چند دهه اخیر هنوز دریافت ید جمعیت ۳۲ کشور دنیا ناکافی بوده، ۶۹ کشور ید کافی و در بقیه کشورها دریافت ید بیش از حد کافی یا زیاد است. در مجموع حدود دو بیلیون نفر از جمعیت جهان که ۲۴۱ میلیون دانش آموز را شامل می‌شود ید کافی دریافت نمی‌کنند.

با توجه به فراگیر بودن اختلالات ناشی از کمبود ید، لزوم تشکیل یک سازمان بین‌المللی برای مبارزه با این اختلالات احساس گردید. ضرورت وجود چنین سازمانی در چندین مجمع بین‌المللی از جمله World Food Council در سال ۱۹۷۴، نشست عمومی سازمان ملل متحد در سال ۱۹۷۸، کنگره تیروئید آسیا و اقیانوسیه در سال ۱۹۸۲، چهارمین کنگره آسیایی تغذیه در سال ۱۹۸۳ و سازمان بهداشت پان‌آمریکن در سال ۱۹۸۳ مورد بحث و توافق قرار گرفت و سرانجام در سال ۱۹۸۶، انجمن بین‌المللی برای کنترل اختلالات ناشی از کمبود ید تحت عنوان ICC/IDD^۲ همکار سازمان بهداشت جهانی و یونیسف آغاز به کار کرد. اهداف این انجمن

^۱ Universal Salt Iodization = USI

^۲ The International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders

شامل افزایش آگاهی عمومی نسبت به IDD، بررسی شیوع IDD در جهان، تهیه راه‌کارهایی برای کنترل و همچنین ارزیابی اثرات راه‌کارهای به کار گرفته شده، پژوهش در زمینه IDD، تربیت نیروی انسانی لازم و ایجاد تشکلی از مشاورین متخصص بود.

تأثیر سن جنس و موقعیت اجتماعی

دختران و پسران در سنین بلوغ آسیب پذیری بیشتری نسبت به کمبود ید دارند. تفاوت در آسیب پذیری در میان گروه‌های مختلف سنی مربوط به اختلاف‌های موجود در نیاز فیزیولوژیک آن‌ها به ید است. در مناطق دچار کمبود شدید ید تقریباً همه افراد از جمله شیرخواران ممکن است دچار گواتر باشند. در مناطقی که میزان دریافت ید رژیم غذایی خفیف تا متوسط است اقبال آسیب پذیر جامعه از جمله زنان باردار و مادران شیرده آسیب پذیرترند. وضعیت اقتصادی افراد اثر چندانی بر کمبود ید ندارد زیرا نمک ید دار که عمده ترین راه دریافت ید می‌باشد با هزینه قابل توجه‌ای برای خانوار همراه نیست. در مناطقی که استفاده از محصولات دریایی زیاد است ممکن است این محصول‌ها منابع اصلی دریافت ید باشند. با این وجود باید توجه نمود که مصرف این محصول‌ها باید مستمر و به اندازه کافی باشد (مانند جلبک‌های دریایی در غذای روزانه افراد ژاپنی).

تأثیر عوامل مساعد کننده

برخی از افراد از جمله زنان باردار و مادران شیرده در معرض بالاترین خطر ابتلا به گواتر قرار دارند. تفاوت‌های ژنتیکی و آنزیم‌های داخل غده تیروئید نیز در ابتلا به گواتر و عوارض ناشی از کمبود ید نقش موثری دارند. مواد گواتروژن موجود در مواد غذایی می‌توانند اثر نقصان ید را تشدید نمایند (مانند مصرف کاساوا در کشور زئیر). مطالعات انجام شده در کشور ما نشان می‌دهد که تاکنون گواتروژن‌ها در مناطق مختلف کشور شناسایی نشده و مقادیر معمولی مواد غذایی که در رژیم غذایی مردم ما مصرف می‌شود با آثار گواتروژنی همراه نیست.

کمبود ید در بارداری

ید از اجزای مهم ساختمان هورمون‌های تیروئید بوده که برای رشد و تکامل سیستم عصبی - شناختی جنین و نوزاد تاثیر حیاتی دارد (۳). دریافت ناکافی ید در زمان بارداری ممکن است سبب بروز عوارض در مادر و اختلال تکاملی سیستم عصبی جنین و نوزاد گردد (۲۹-۲۷). نقش ید در تکامل سیستم عصبی در دوران زندگی جنینی و نوزادی با مطالعات انجام شده در زمینه کمبود ید در زمان بارداری و بروز تاخیر رشد فیزیکی - عصبی، شناختی - رفتاری و همچنین بروز کرتینیسم در موارد کمبود شدید آن به خوبی به اثبات رسیده است (۳۲-۳۰). تغییرات عمده در عملکرد غده تیروئید در زمان بارداری طبیعی و شیردهی شامل افزایش تولید هورمون تیروئید، افزایش دفع ادراری ید، ترشح ید در شیر مادر و نیاز جنین به ید است. (۳۴-۳۳). بنابراین زنان در دوران بارداری و شیردهی به منظور حفظ سوخت و ساز طبیعی و همچنین انتقال تیروکسین و ید به جنین و نوزاد نیاز به ید بیشتری دارند (۳۵). شایعترین پیامدهای کمبود ید که در طول تکامل جنین و اوایل نوزادی بروز می‌کنند شامل

سقط جنین، مرگ داخل رحمی جنین، آنومالی‌های مادرزادی و تاخیر شدید و غیر قابل برگشت فعالیت‌های مغزی می‌باشند (۳۶-۳۷).

در مناطق با دریافت کافی ید، برداشت ید توسط غده تیروئید در زنان باردار در پاسخ به افزایش نیاز، افزایش می‌یابد اما در مناطق دچار کمبود ید چنین ساز و کارهای تطابقی ممکن است روی ندهد (۳۸). مطالعات اخیر نشان می‌دهند که حتی در مناطقی که بیش از یک دهه از کفایت یدرسانی جمعیت عمومی آن‌ها گذشته است، زنان باردار ید کافی دریافت نمی‌کنند (۳۹-۴۰). بطور ایده آل ذخیره ید داخل غده تیروئید زنان قبل از باردار شدن باید با مصرف نمک ید دار به حد کافی برسد. با این وجود انجمن تیروئید آمریکا توصیه می‌نماید که تمام زنانی که در سنین باروری بوده و تمایل به بارداری داشته باشند روزانه ۱۵۰ میکروگرم مکمل ید دریافت نمایند (۴۱). این توصیه توسط سازمان جهانی بهداشت (۴۲) یونیسف (۴۳) و ICCIDD (۴۴) مورد تایید قرار گرفته است. بر اساس توصیه‌های اخیر انجمن تیروئید آمریکا (۴۵) و انجمن آندوکراین^۱ (۴۶)، دریافت روزانه ۲۵۰ میکروگرم ید برای تمام زنان باردار و مادران شیرده نه تنها در مناطق دچار کمبود ید بلکه در مناطق با دریافت کافی ید ضروری است. میانه ید ادرار توصیه شده برای دانش آموزان برای ارزیابی کفایت ید در زنان باردار و مادران شیرده مناسب نیست. بر اساس توصیه سازمان بهداشت جهانی و انجمن تیروئید آمریکا، میزان ید دریافتی در زمان بارداری و شیردهی بر اساس میانه غلظت ید ادرار کمتر از ۱۵۰ میکرو گرم در لیتر ناکافی، ۲۴۹-۱۵۰ میکروگرم در لیتر کافی، بین ۴۹۹-۲۵۰ میکروگرم در لیتر بیشتر از حد کافی و بیشتر از ۵۰۰ میکروگرم در لیتر زیاد تلقی می‌شوند (۴۲-۴۱).

پیشگیری و کنترل

پیشگیری سطح اول

کمیته کشوری مبارزه با عوارض ناشی از کمبود ید در سال ۱۳۶۸ برنامه کشوری را تدوین نمود که پس از چندین بازنگری در سالهای بعد بصورت زیر ارایه شد. اهداف طرح کشوری عبارت بودند از:

- پیشگیری و کنترل اختلالات ناشی از کمبود ید
- افزایش درصد خانوارهایی که به طور مرتب نمک ید دار مصرف می‌کنند.
- کاهش میزان شیوع گواتر

راهنماها :

- افزایش و فراهم آوردن امکانات و تسهیلات لازم برای تهیه، توزیع و کنترل کیفی نمک‌های یددار
- آموزش
- ادغام برنامه در شبکه‌های بهداشتی درمانی
- شناسایی مناطق هیپر آندمیک

¹ Endocrine Society

- استفاده از روغن ید دار تزریقی در مناطق هیپرآندمیک
- پایش و ارزیابی میزان ید موجود در نمک در سطح تولید و توزیع
- انجام پژوهش‌ها و بررسی‌های کاربردی

روش‌های پیشگیری از اختلالات ناشی از کمبود ید

یکی از مهمترین هدف‌های برنامه‌های بهداشت جهانی در مناطق مختلف کنترل کمبود ید و کاهش شیوع گواتر آندمیک به کمتر از ۵ درصد و افزایش ید دفعی ادرار دانش آموزان به بیش از ۱۰۰ و زنان باردار به بیش از ۱۵۰ میکرو گرم در لیتر است (۷). با افزودن ید به نمک و مواد غذایی در بسیاری از کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی و همچنین کشور ایران در بین کشورهای واقع در مدیترانه شرقی و شمال آفریقا، مشکل کمبود ید حل شده است. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه، هنوز تعداد قابل توجهی از کشورهای بخصوص در قاره آفریقا دچار کمبود ید هستند. علل عدم موفقیت این کشورها عبارتند از:

۱. برنامه کنترل اختلالات ناشی از کمبود ید به یک یا چند سال محدود نمی شود بلکه باید برای همیشه اجرا شود. بنابراین موفقیت برنامه به عوامل مختلف و بخصوص ثبات سیاسی و استمرار تصمیم‌گیری بستگی دارد.
۲. بودجه و ارز لازم جهت تهیه مواد و تجهیزات همه ساله باید در اختیار مجریان برنامه قرار گیرد.
۳. برای اجرا صحیح برنامه، ارزیابی و نظارت باید به طور مستمر ادامه یابد.
۴. برنامه ریزی باید با توجه به شرایط مذهبی، فرهنگی، اقتصادی و اجتماعی کشور انجام شود.
۵. آموزش کامل مسئولان و مردم و جلب همکاری آنان ضروری است.
۶. داشتن نیروی انسانی آگاه و آموزش دیده ضروری است.

به طور کلی دو روش عمده برای کنترل اختلالات ناشی از کمبود ید وجود دارند:

روش اول - ید دار کردن نمک: نمک یددار موثرترین راه تامین ید محسوب می‌شود. مزیت نمک ید دار آن است که صرف نظر از وضعیت اقتصادی و اجتماعی، توسط تمام اقشار جامعه و در تمام فصول سال تقریباً به یک نسبت مورد استفاده قرار می‌گیرد. دو نوع Iodine برای ید دار کردن نمک مورد استفاده قرار می‌گیرند که شامل ملح پتاسیم Iodide و Iodate می‌باشند. Iodate محلولیت کمتر و پایداری بیشتری از Iodide داشته و برای مناطق با آب و هوای مرطوب مناسب‌تر است. با در نظر گرفتن مصرف روزانه حدود ۱۰ تا ۱۵ گرم نمک و از دست رفتن مقداری از ید از مرحله تولید تا مصرف، افزودن ۲۰ تا ۴۰ میلی گرم ید به هر کیلو گرم نمک تولیدی، مقدار مورد نیاز ۱۵۰ میکروگرم ید در روز را تامین می‌نماید. بطور کلی ید دار نمودن نمک مقرون به صرفه‌ترین راه کنترل کمبود ید جامعه است. تا قبل از مصرف همگانی نمک ید دار، هزینه‌های مربوط به تشخیص، درمان و کنترل اختلالات ناشی از کمبود ید در کشورهای در حال توصیه بالغ بر ۳۵/۷ بیلیون دلار بوده که در مقایسه با نیم بیلیون دلار هزینه سالانه ید دار کردن نمک قابل توجه می‌باشد.

روش دوم - محلول روغنی ید دار : محلول روغنی یددار (Lipiodol) اولین بار برای اصلاح کمبود ید در گینه نو مورد استفاده قرار گرفت. Butfield و Hetzel نشان دادند که یک تزریق ۴ میلی لیتری از محلول روغنی ید دار باعث اصلاح کمبود ید برای یک دوره زمانی ۴/۵ ساله می‌گردد. مطالعات گسترده‌ای در ارتباط با تاثیر محلول روغنی یددار در اصلاح و پیشگیری از بروز اختلالات ناشی از کمبود ید در آمریکای لاتین، آفریقا، آسیا و اروپای شرقی صورت گرفته است. بیش از ۲۰ میلیون تزریق محلول روغنی ید دار بدون عوارض جانبی قابل توجه به استثنای موارد نادر از ایجاد آبسه در محل تزریق از سال ۱۹۷۴ تا کنون صورت گرفته است. بعلت مشکلاتی که برای تزریق محلول روغنی ید دار از جمله هزینه سرنگ، وجود افراد آشنا به تزریقات و احتمال انتقال آلودگی از جمله ایدز وجود دارد، استفاده از کپسول‌های خوراکی حاوی محلول روغنی یددار ترجیح داده می‌شوند. طول اثر تجویز خوراکی محلول روغنی یددار با همان مقدار تزریقی، حدود ۲ سال خواهد بود. استفاده از محلول روغنی یددار زمانی که سایر روش‌های یدرسانی غیر موثر و یا امکان پذیر نباشند ضرورت می‌یابد. در واقع این روش یک اقدام فوری تا تثبیت برنامه یدرسانی همگانی با نمک ید دار محسوب می‌گردد. استفاده از نان‌های یددار شده که در ایالت تاسمانیای استرالیا و کشور روسیه مورد استفاده قرار گرفته و همچنین یددار نمودن آب آشامیدنی نیز از دیگر راه‌های یدرسانی هستند اما با توجه به مشکلاتی که هر یک از این دو روش در مناطق جغرافیایی مختلف دارند، مورد استقبال مجامع بین المللی قرار نگرفته اند.

ادامه برنامه پیشگیری از اختلال های ناشی از کمبود ید در ایران

گسترده‌گی شیوع گواتر در مناطق مختلف ایران و نیز تجربه‌های دیگر کشورها مبین این واقعیت بود که برنامه کنترل اختلالات ناشی از کمبود ید در کشور در صورتی موفق خواهد بود که بصورت سراسری اجرا شود. خوشبختانه تشکیل وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و گسترش موثر خدمات بهداشتی اولیه در نظام شبکه، برای اجرای برنامه پیشگیری IDD وضعیت خاصی ایجاد کرد که در کمتر کشوری مانند آن را می توان یافت. به هر حال با توجه به اینکه این برنامه دائمی است می باید حمایت دائمی قانون، دولت و وزارتخانه هایی که با موضوع نمک ید دار و آموزش عامه مردم در ارتباط می باشند جلب می شد. در توفیق برنامه، عوامل بسیاری دخالت داشتند که مهمترین آنها عبارت بودند از:

۱. حمایت دولت

۲. گسترش پژوهش های مربوط به IDD

۳. تلاش همه جانبه برای آگاه کردن مردم و آموزش نیروی انسانی پزشکی

شاخص‌های اعلام شده سازمان بهداشت جهانی برای موثر بودن یک برنامه پیشگیری از اختلال های ناشی از کمبود ید، در جدول ۹ آورده شده است (۴۷).

پیشگیری سطح دوم

اهمیت گواتر بومی به عنوان یک مسئله بهداشتی به طور عمده از نظر جنبه‌های زیبایی است. چنانچه گواتر ساده درمان نشود تبدیل به گواتر گره دار و در سنین بالا ممکن است منجر به پر کاری تیروئید گردد. در مواردی که علت خاصی برای گواتر پیدا شود، مناسب‌ترین درمان بر طرف کردن علت است. در مورد گواترهای ساده ناشی از کمبود ید، چنانچه گواتر کوچک باشد و علامتی ایجاد نکرده باشد، استفاده از نمک یددار کفایت می‌کند. در مورد گواترهای بزرگتر که در ناحیه جلوی گردن قابل رویت باشند، استفاده از نمک ید دار به تنهایی کافی نبوده و برای کاستن از حجم تیروئید، سرکوب تیروتروپین به کمتر از حداقل طبیعی با تجویز قرص لوتیروکسین (۱۰۰ تا ۲۰۰ میکروگرم در روز) ضرورت پیدا می‌کند. گواترهای حجیم و گره‌ای ممکن است نیاز به تجویز ید رادیواکتیو و یا عمل جراحی تیروئیدکتومی داشته باشند.

جدول ۹ - شاخص‌های موثر بودن برنامه پیشگیری و کنترل اختلال‌های ناشی از کمبود ید در یک کشور

شاخص	هدف
۱- ید دار کردن نمک	
در صد نمک مصرفی خانوارها که ید دار است	٪۱۰۰
در صد نمک هایی که ید آنها درموقع فروش یا مصرف بیش از ۱۵ ppm است	≥ ۹۰
در صد خانوارهایی که از نمک ید دار استفاده می کنند	≥ ۹۰
۲- میزان ید ادرار	
کمتر از ۱۰۰ میکرو گرم در لیتر	< ٪۵۰
کمتر از ۵۰ میکرو گرم در لیتر	< ٪۲۰
بیشتر از ۵۰۰ میکرو گرم در لیتر	< ٪۱۰

پیشگیری سطح سوم

عوارض جسمی، عصبی و روانی بیماران مبتلا به کمبود شدید ید که دچار کرتینیسم شده‌اند را باید از طریق حمایت‌های تربیتی، درمان‌های عصبی - روانی و سایر تمهیداتی که جهت تسهیل و بهبود روند زندگی روزمره ضروری هستند تا حد امکانات موجود بر طرف نمود. این اقدامات باید از پیشرفت عوارض و یا شدیدتر شدن آنها جلوگیری نمایند.

وضعیت بیماری در ایران

کمبود ید و اختلالات ناشی از آن با طیف وسیعی از تظاهرات بالینی به عنوان یکی از مشکلات بهداشتی- تغذیه‌ای کشور ایران محسوب می‌شد. تا دو دهه قبل، ایران در بین کشورهای دچار کمبود شدید ید قرار داشت. بررسی اپیدمیولوژیکی گواتر به عنوان یکی از شاخص‌های عمده کمبود ید، نخستین بار در سال ۱۳۴۸ در ایران صورت

پذیرفت که موید آندمیک بودن گواتر در بسیاری از استان‌های کشور بود (۴۷). مطالعات پژوهشگران کشور در طی سال‌های ۱۳۶۲ تا ۱۳۶۸ نشان داد که حدود ۲۰ میلیون نفر از مردم کشور ما در معرض کمبود ید قرار دارند (۵۰-۴۸). عوارض شدید کمبود ید از جمله عقب‌ماندگی رشد، اختلال شنوایی و کاهش ضریب هوشی نیز در کودکان ساکن در نواحی کوهستانی در برخی از این مطالعات مشاهده گردید (۵۱). پس از تشکیل کمیته کشوری مبارزه با اختلالات ناشی از کمبود ید در سال ۱۳۶۸ اولین بررسی ملی شیوع گواتر از مراکز و شهرهای بزرگ ۱۴ استان و از مناطق روستایی ۸ استان کشور انجام گرفت. در این بررسی شیوع گواتر در شهرهای استان اصفهان، چهارمحال و بختیاری و ایلام بیش از ۷۰ درصد، در باختران و تهران بین ۵۰ تا ۵۸ درصد، در فارس، زنجان، کرمان، کهگیلویه و بویراحمد بین ۴۰ تا ۴۵ درصد، در بوشهر، خراسان، مازندران و سیستان و بلوچستان بین ۱۷ تا ۳۵ درصد و در خوزستان کمتر از ۱۲ درصد بود (۵۲). همزمان با بررسی وضعیت موجود گواتر، اقدامات لازم در مورد استراتژی تهیه نمک یددار نیز صورت گرفت و تولید نمک یددار در سال ۱۳۷۳ اجباری گردید و مصرف نمک یددار توسط خانوارهای کشور افزایش یافت (۵۳). از آنجایی که پایش هر برنامه‌ای برای ارزیابی موفقیت آن ضروری است، در سال ۱۳۷۵ یعنی ۷ سال پس از شروع ید رسانی و ۲ سال بعد از آن که بیش از ۵۰ درصد خانوارهای کشور نمک یددار مصرف می‌کردند، دومین پایش کشوری به منظور تعیین شیوع گواتر و میزان ید ادرار دانش‌آموزان ۱۰-۸ ساله کشور انجام شد (۵۴). در این مطالعه گواتر در تمام استان‌های کشور به صورت آندمیک و یا هیپراندمیک وجود داشته اما اکثریت دچار گواتر درجه یک بودند. شیوع کلی گواتر در کل کشور ۵۸ درصد و میانه ید ادرار دانش‌آموزان کشور در این مطالعه ۲۰۰ میکروگرم در لیتر بود. ۸۲ درصد جمعیت مورد مطالعه ید ادراری بیش از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر داشتند. تنها کمتر از ۱۰ درصد دانش‌آموزان ید ادرار کمتر از ۵۰ میکروگرم در لیتر نشان می‌دادند. در مجموع نتایج بررسی سال ۱۳۷۵ مبین این واقعیت بود که میانه ید ادرار دانش‌آموزان کشور از حداقل میزان مطلوب توصیه شده WHO/UNICEF/ICCIDD افزونتر بوده، بنابراین برنامه مبارزه با کمبود ید از طریق یددار نمودن همه نمک‌ها بسیار موثر بوده و ۷ سال پس از آغاز برنامه، میانه ید ادرار دانش‌آموزان ۱۰-۸ ساله به حد مطلوب رسید. در سال ۲۰۰۰ میلادی از طرف دفتر منطقه مدیترانه‌ای شرقی سازمان جهانی بهداشت (WHO)، کشور ایران، عاری از کمبود ید اعلام شد (۵۵). در سال ۱۳۸۰، سومین پایش کشوری گواتر در مناطق شهری و روستایی ۲۸ استان کشور صورت گرفت (۵۶). شیوع کلی گواتر در کل کشور ۹/۸ درصد برآورد شد و میانه دفع ید ادرار دانش‌آموزان کشور ۱۶۷ میکروگرم در لیتر بود. کمتر از ۰/۱ درصد جمعیت مورد مطالعه ید ادرار زیر ۲۰ میکروگرم در لیتر، ۷/۳ درصد ید ادرار بین ۲۰ تا ۵۰ میکروگرم در لیتر و ۱۴ درصد ید ادرار بین ۵۰ تا ۹۹ میکروگرم در لیتر داشتند. میانه ید ادرار در ۷۹ درصد از جمعیت مورد مطالعه ۱۰۰ میکروگرم در لیتر و بالاتر بود. در مقایسه با دومین پایش کشوری که در سال ۱۳۷۵ انجام شد، در این مطالعه کاهش قابل توجه گواتر بخصوص گواترهای درجه ۲ در کلیه استان‌های کشور دیده شد و در مناطق هیپراندمیک مانند ایلام، همدان، کهگیلویه و بویر احمد و کرمانشاه این کاهش بیشتر مشهود بود. چهارمین پایش ملی در سال ۱۳۸۶ در دانش‌آموزان ۳۰ استان کشور انجام گرفت. در چهارمین پایش ملی نیز شیوع گواتر در دانش‌آموزان مدارس کشور کمتر از ۵ درصد بوده اما شیوع کلی گواتر در استان‌های همدان،

زنجان، مازندران، کرمانشاه و گیلان بالاتر از ۱۰ درصد بود. میانه ید ادرار ۳۶۰۰ دانش آموز در این بررسی ۱۴۰ میکروگرم در لیتر بود. ۱۵ درصد افراد ید ادرار بین ۲۰ تا ۵۰ میکروگرم در لیتر ۲۰ درصد ید ادرار بین ۵۰ تا ۱۰۰ میکروگرم در لیتر و ۶۵ درصد ید ادرار بیش از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر داشتند. میانه ید ادرار دانش آموزان استانهای خوزستان تهران لرستان و آذربایجان غربی کمتر از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر بود (۵۷).

از آنجایی که کمبود ید در آب و خاک عامل اصلی بروز اختلالات ناشی از کمبود ید می‌باشند و با توجه به اینکه دریافت ید از طریق رژیم غذایی در بسیاری از کشورها بستگی به عوامل متعددی از جمله عوامل بازرگانی، زراعی و اجتماعی دارد این اختلالات می‌توانند در هر زمانی پس از اصلاح کمبود ید، چنانچه برنامه‌های کنترل متوقف گردند، بروز نمایند. لذا پایش منظم وضعیت دریافت ید جامعه ضروری است. در برنامه پیشگیری و مبارزه با اختلالات ناشی از کمبود ید، به منظور اطمینان از کفایت دریافت ید افراد جامعه، پایش منظم و دوره‌ای میانه ید ادرار جمعیت در معرض خطر از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. لذا در راستای اهداف برنامه ملی پایش ید دریافتی جامعه، پنجمین پایش ملی در سال ۱۳۹۳ در کلیه استانهای کشور به مرحله اجرا درآمد. در این بررسی به علت اینکه در پایش قبلی شیوع گواتر به کمتر از ۵ درصد رسیده بود و شامل گواترهای درجه یک بود از معاینه بالینی تیروئید که در چنین شرایطی حساسیت لازم را ندارد صرف نظر گردید و بر طبق توصیه سازمان جهانی بهداشت اندازه گیری ید دفعی ادرار و ید موجود در نمک مصرفی خانوارها مورد نظر قرار گرفت. میانه ید ادرار ۱۸۰۰۰ دانش آموز در این مطالعه، ۱۶۱ میکروگرم در لیتر بوده و در هیچیک از استانها نیز میانه ید ادرار کمتر از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر مشاهده نشد (در حال انتشار). در همین سال پژوهشی طراحی گردید تا وضعیت موجود را در یک گروه آسیب پذیر جامعه یعنی زنان باردار پس از یک دهه دستیابی به شاخص‌های مطلوب سازمان جهانی بهداشت در مبارزه با کمبود ید، مورد ارزیابی قرار دهد. طبق معیار سازمان جهانی بهداشت، میانه ید ادرار ۱۰۰ تا ۱۹۹ میکروگرم در لیتر موید دریافت کافی ید مردان و زنان غیر باردار جامعه است. در طول بارداری به علت افزایش نیاز به ید و افزایش کلیانس کلیوی ید، میانه ید ادرار ۱۵۰ تا ۲۴۹ میکروگرم در لیتر مطلوب تلقی می‌شود (۴۰). در بسیاری از کشورها که به کفایت ید رسانی جامعه خود دست یافته‌اند توجه به وضعیت تغذیه‌ای ید گروه آسیب پذیر جامعه از جمله زنان باردار و مادران شیرده در اولویت برنامه‌های ید رسانی آنها قرار گرفته است. بر اساس نتایج پنجمین پایش ملی در سال ۱۳۹۳ که میانه ید ادرار دانش آموزان کشور را ۱۶۱ میکروگرم در لیتر گزارش نموده علی‌رغم مطلوب بودن وضعیت تغذیه ید جامعه ایرانی و نظر به میانه ید ادرار مطلوب توصیه شده برای زنان باردار می‌توان چنین نتیجه گرفت که زنان باردار ایرانی حداقل در دوران بارداری خود ید کافی دریافت نمی‌کنند و شاید نیاز به مکمل ید در این دوران داشته باشند. برای روشن شدن این موضوع و بر نامه ریزی کشوری جهت تامین ید مورد نیاز زنان ایرانی در طول بارداری در این پایش اقدام به ارزیابی وضعیت تغذیه ید زنان باردار شد. میانه ید ادرار زنان باردار کشور در این مطالعه، ۸۷/۳ میکروگرم در لیتر بود. این مطالعه برای نخستین بار وضعیت دریافت ید و عملکرد تیروئید را در زنان باردار کشور در سطح ملی مورد بررسی قرار داده و مشخص نمود که علی‌رغم کفایت ید دریافتی جامعه ایرانی، زنان باردار کشورمان مبتلا به کمبود متوسط ید بوده و نیازمند دریافت مکمل ید در طی بارداری و شیر دهی هستند (در حال انتشار). در مقایسه با اولین و دومین پایش ملی که در

سالهای ۱۳۶۸ و ۱۳۷۵ انجام شده، نتایج سومین، چهارمین و پنجمین پایش ملی نشان می‌دهد که جمهوری اسلامی ایران که در سال ۱۳۸۰ از سوی سازمان جهانی بهداشت به‌عنوان منطقه عاری از کمبود ید اعلام گردیده، با حفظ شاخص‌های مصرف نمک، میزان ید ادراری و درصد شیوع گواتر در زمره معدود کشورهای جهان است که برنامه پیشگیری و حذف اختلالات ناشی از کمبود ید را بصورت مستمر، علمی و با موفقیت اجرا نموده و بصورت ادواری آن را ارزیابی می‌کند (۵۸).

منابع

۱. عزیزی ف، لاریجانی ب، دلشاد ح و همکاران. "بیماریهای غدد درون ریز" تهران، انجمن علمی متخصصین غدد درون ریز ایران، چاپ دوم ۱۳۹۴، ص ۶۵.
۲. عزیزی ف، دلشاد ح، میر میران پ، مهران ل. "ید، عملکرد تیروئید و سلامت جامعه" تهران، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، ۱۳۹۱، ص ۲۴.
3. Hetzel BS, Hay ID. Thyroid function, iodine nutrition and fetal brain development. *Clin Endocrinol* 1979; 11:445-60.
4. Hetzel BS. Progress in the prevention and control of iodine deficiency disorders. *Lancet* 1987; 2: 266.
5. Institute of Medicine of the National Academies Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
6. Delange, F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J* 2001; 77:217-20.
7. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Childrens Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, 2007
8. Langer, P. The history of goiter. In endemic goiter, pp 9-25. World Health Organization Geneva. 1960.
- Courtois, M.B. *Ann Chim Parts* 1813; 88, 304.
9. Marine D, Kimball OP. The prevention of simple goiter. *American Journal of medical sciences* 1922; 163, 634.
10. Hollowell JG, Stachling NW, Hannon WH, et al. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3401-8.
11. Caldwell KL, Jones RI, Hollowell JG. Urinary Iodine concentrations-united states NHANES (2001-2004). *Thyroid* 2005; 15: 692-9.
12. IDD Newsletter Global iodine nutrition. *IDD Newsletter* 2003; 19: 24.
13. Kelly F.C, Snedden WW. Prevalence and geographical distribution of endemic goiter. In: endemic goiter, world Health organization, palais des nations, Geneva P.27. 1960.
14. Dunn JT, Pretell EA, Doza CH, Viteri FE. Towards the eradication of endemic goiter, cretinism, and iodine deficiency. PAHOSC pub N°502, Washington, DC. 1986.
15. Pretell EA. The national iodine deficiency disorders control program in Peru. Implementation of a model. En: the prevention and control of iodine deficiency disorders (BS Hetzel, JT Dunn and TB standbury, Elsevier, Amsterdam, p 209. 1987.
16. Schaefer AE. Status of salt iodization in PAHO member countries. In: endemic goiter and cretinism continuing threats to world health, PAHO Sc Pub 292, Washington, D.C, P242.

1974

17. Pretell EA, Delang F, Hostalek U. Latin American thyromobil study group: advantage of the thyromobil in rapidly assessing iodine nutrition in eleven Latin American Countries. *Endocrine Journal* 2000; 47:162.
18. Gutekunst R, Scriba PC. (1989) Goiter and iodine deficiency in Europe. The European Thyroid Association report as updated in 1988. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 209-20.
19. Delange F, Dunn JT and Glinor D. Iodine deficiency in Europe. A continuing concern. New York: Plenum Press Pub. 1993; 1-491.
20. Delange F, Robertson A, McLoughnery E, and Gerasimov G. Elimination of Iodine deficiency disorders (IDD) in central and Eastern Europe, the common wealth of independent states and the Baltic States. Geneva: WHO Publ. WHO/Euro/NUT/98.1.1-168. 1998.
21. Brussaard JH, Hulshof, K.F.A.M, et al. Adequacy of iodine supply in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr.* 1997; 51: 511-15.
22. Delane F. Action plan aiming at the sustainable elimination of iodine deficiency in Europe. In development of the first food and nutrition action plan for the WHO European region. *Kbh: WHO Euro Publ* 2000; 16-20.
23. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr* 2012; 142: 744-50.
24. UNICEF, editor. The state of the world's children 2008: Child survival. New York: UNICEF; 2007
25. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann M. Global Iodine Nutrition: Where Do We Stand in 2013? *Thyroid.* 2013; 5: 523-8.
26. Krassas GE, Popoe K, Glinor D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31: 702-55.
27. . Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-55.
28. Thilly CH, Delange F, Lagasse R, et al. Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:354-60
29. Pop VJ , Kuijpers JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999; 50:149-55.
30. Pharoah POD, Buttfeld IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971; 297:308-10.
31. Thilly C, Lagasse R, Roger G, et al. Impaired fetal and postnatal development and high perinatal death rate in a severe iodine deficient area. In: Stockigt JR, Nagataki S, Meldrum E, Barlow JW, Harding PE, eds. *Thyroid research VIII.* Canberra, Australia: Australian Academy of Science 1980; 20-3.
32. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18: 152.
33. Smyth PPA. Variation in iodine handling during normal pregnancy. *Thyroid* 1999; 9: 637-642.
34. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr* 2007; 10:1571-80.
35. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304:702-12
36. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. The iodine deficiency disorders. *Lancet* 2008; 372:1251-62.
37. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine nutrition in pregnancy and lactation. *Endocrinol*

- Metab Clin North Am 2011; 40:765-77.
38. Perrine CG, Herrick K, Serdula MK, Sullivan KM. Some subgroups of reproductive age women in the United States may be at risk for iodine deficiency. *J Nutr* 2010; 140:1489-94.
39. Tahirović H, Toromanović A, Balić A, et al. Iodine nutrition status of pregnant women in an iodine sufficient area. *Food Nutr Bull* 2009; 30: 351-54.
40. Becker DV, Braverman LE, Delange F, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation—United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2006; 16:949–51.
41. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* 2007; 10:1606–1611.
42. WHO/UNICEF. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children. Joint Statement by the WHO and the UNICEF. 2007; World Health Organization, Geneva.
43. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Iodine requirements in pregnancy and infancy. *IDD Newsletter* 2007; 23: 1-2.
44. Stagnaro-Green, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-1125.
45. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65.
46. Emami A, Shahbazi H, Sabzevari M, et al. Goiter in Iran. *Am J Clin Nutr* 1969; 22: 1584-8.
۴۷. رجبیان ر. بررسی گواتر در نیشابور. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. سال چهاردهم. شماره ۲۱، ص ۱۷-۲۳.
۴۸. هدایتی امامی م، فرهاد فر ز، برزیگر س و همکاران. میزان شیوع گواتر در دانش آموزان شهر رشت و سنگر (استان گیلان) در پاییز ۱۳۶۸. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان. سال دوم شماره ۵. ص ۱۰-۲۶. ۱۳۷۲
49. Kimiagar M, Yassai M, Nafarabadi M, et al. Endemic goiter in Boyer Ahmad. *Med J IRI* 1989; 3: 27-9.
50. Azizi F, Sarshar A, Nafarabadi M, et al. Impairment of neuromotor and cognitive development in iodine deficient schoolchildren with normal physical growth. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 501-4.
51. Azizi F, Kimiagar M, Nafarabadi M, Yassai M. Current status of iodine deficiency disorders in the Islamic Republic of Iran. *EMR Health Serv J* 1990; 8: 23-7.
۵۲. عزیزی ف و شیخ الاسلام ر. برنامه کشوری مبارزه با کمبودید، طب و تزکیه. شماره‌های ۱۹ و ۲۰ ص ۱۸-۲۲، زمستان ۷۴ و بهار ۱۳۷۵.
53. Azizi F, Sheikholeslam R, Hedayati M, et al. Sustainable control of iodine deficiency in Iran: beneficial results of the implementation of the mandatory law on salt iodization. *J Endocrinol Invest* 2005; 25: 409-13.
54. Regional meeting for the promotion of iodized salt in the Eastern Mediterranean, Middle East and North Africa Region. Dubai, United Arab Emirates, 10-12 April 2000.
۵۵. عزیزی ف، دلشاد ح، آموزگار ع، مهران ل، میرمیران پ، شیخ الاسلام ر و همکاران. کاهش شیوع گواتر و طبیعی شدن یُد دفعی ادرار ۱۰ سال پس از مصرف نمک ید دار (سومین پایش ملی اختلالات ناشی از کمبود ید در سال ۱۳۸۰). مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، دوره دهم، شماره ۳ ص ۱۹۱-۲۰۳.
56. Delshad H, Amouzegar A, Mirmiran P, et al. Eighteen Years of Continuously Sustained

Elimination of Iodine Deficiency in the Islamic Republic of Iran: The Vitality of Periodic Monitoring. *Thyroid* 2012; 22: 415-21.

57. Delshad H, Mehran L, Azizi F. Appropriate Iodine Nutrition in Iran: 20 Years of Success. *Acta Medica Iranica* 2010; 48:1-7.

کم کاری مادرزادی غده تیروئید

دکتر حسین دلشاد

رشد و تکامل طبیعی غده تیروئید و تولید هورمون تیروئید برای تکامل مغز در دوران جنینی و پس از آن حیاتی است (۱). غلظت هورمون‌های تیروئید در گردش خون جنین در نیمه اول بارداری پایین است. در طی این دوران جنین بطور کامل وابسته به هورمون تیروئید مادر است که از جفت عبور نموده و به جنین می‌رسد. سنتز تیروگلوبولین در هفته ۴ الی ۶، احتباس ید در هفته ۸ الی ۱۰ و تولید تیروکسین و به نسبت کمتر تری یدو تیرونین در غده تیروئید جنین در هفته ۱۲ بارداری شروع می‌شوند. بطور کلی محور هیپو تالا موس - هیپو فیز - تیروئید جنین عملکرد خود را از نیمه های بارداری شروع نموده و در اواخر بارداری و بهنگام تولد به تکامل می‌رسد (۲). کمبود هورمون تیروئید در طی دوران زندگی جنینی و یکسال اول بعد از تولد، با طیف وسیعی از اختلال های عصبی- روانی^۱ توام است. کم کاری مادرزادی غده تیروئید شایع ترین اختلال مادرزادی سیستم غد درون ریز بدن در کودکان و یکی از شایع ترین علل قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی است. ارتباط بین عدم وجود غده تیروئید یا اختلال عملکرد آن با عقب ماندگی ذهنی مقوله شناخته شده بسیار قدیمی است اما توصیف دقیق تظاهرات بالینی کرتینیسیم به عنوان تظاهر بالینی بارز کم کاری شدید غده تیروئید توسط Sir William Osler در سال ۱۸۹۷ میلادی صورت گرفت. حدود یک قرن پیش تاثیر عصاره تیروئید در بر طرف نمودن علائم فیزیکی کم کاری مادرزادی غده تیروئید به اثبات رسید. با این وجود عقب ماندگی ذهنی این بیماران به دلیل تاخیر در تشخیص و تاخیر در درمان که پس از گذشت زمان بحرانی رشد و تکامل مغز صورت می گرفت، غیر قابل بازگشت بود. اغلب نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی غده تیروئید تظاهرات بالینی کمبود هورمون تیروئید را نداشته و یا اندک علائمی از بیماری را نشان می‌دهند (۳). بطور کلی ارتباط معکوسی بین سن زمان تشخیص و شروع درمان و ضریب هوشی (IQ) نوزاد در سال های بعد زندگی او وجود دارد.

همه گیری شناسی (اپیدمیولوژی)

با شروع برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید نوزادان که منجر به شناخت زودرس مبتلایان در روزهای اول بعد از تولد و شروع زودهنگام درمان آنها می گردد، عقب ماندگی ذهنی ناشی از این بیماری تحت کنترل درآمدہ است. شیوع کم کاری مادرزادی تیروئید تا قبل از دوران غربالگری سیستماتیک که بر اساس یافته‌های بالینی کشف می‌شدند، یک مورد در ۷ الی ۱۰ هزار تولد متغیر بود (۴). اولین برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در سال ۱۹۷۴ در کبک کانادا آغاز شد. در اولین گزارش این برنامه که ۱۷۵۰۰۰ نوزاد را مورد غربالگری قرار داده بود

¹ Neuropsychological disorders

میزان بروز بیماری بطور تقریبی یک مورد در هر ۶۰۰۰ تولد تخمین زده شد. با گسترش برنامه غربالگری در کشورهای صنعتی، شرق اروپا، آمریکای جنوبی، آسیا و آفریقا میلیون‌ها نوزاد سالانه مورد غربالگری برای کم‌کاری مادرزادی تیروئید قرار می‌گیرند. شیوع کم‌کاری مادرزادی تیروئید در کشورهای مختلف دنیا متفاوت بوده که می‌تواند ناشی از تاثیر میزان ید دریافتی مادران، تفاوت‌های نژادی، عوامل ژنتیکی و روش‌های غربالگری بکار گرفته‌شده باشد. بطور کلی شیوع کم‌کاری مادرزادی تیروئید در یک منطقه با میزان ید رسانی در آن منطقه ارتباط نزدیک و مستقیم دارد. در گزارشی از کشور فرانسه که برنامه غربالگری ۲۰ ساله خود را مورد ارزیابی قرار داده میزان بروز کم‌کاری مادرزادی دائمی غده تیروئید را یک در ۱۰۰۰۰ نوزاد ذکر نموده (۵) در حالیکه گزارش منتشر شده از کشور یونان که برنامه غربالگری خود را در طی ۱۱ سال مورد بررسی قرار داده، میزان بروز این بیماری در نوزادان یونانی را یک در ۸۰۰ مورد ذکر نموده است (۶). اخیراً گزارشی از آمریکا نشان می‌دهد که میزان بروز کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید در این کشور از یک در ۴۰۹۴ نفر در سال ۱۹۸۷ به یک در ۲۳۷۲ نفر در سال ۲۰۰۲ تغییر یافته است (۷). دلیل یا دلایل این افزایش شیوع معلوم نیست ولی می‌تواند ناشی از تغییر استراتژی برنامه غربالگری باشد. با افزایش حساسیت و ضریب اطمینان روش‌های اندازه‌گیری TSH، بسیاری از برنامه‌ها در آمریکا و دیگر کشورهای دنیا از استراتژی اندازه‌گیری ابتدا T4 و سپس TSH به اندازه‌گیری TSH تغییر یافته است. به‌علاوه میزان بروز بیماری در بین نژادها و گروه‌های قومی متفاوت متغیر است و تجمیع این گروه‌ها نیز تغییر یافته است. چندین برنامه غربالگری در آمریکا نشان می‌دهد که میزان بروز بیماری در نژاد آسیایی، بومیان آمریکا و جمعیت اسپانیایی^۱ بیشتر و در جمعیت سیاه‌پوست آمریکا در مقایسه با جمعیت سفید پوست کمتر است. میزان بروز کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید در کشورهای مختلف جهان در جدول ۱ آمده است. بطور کلی شیوع این بیماری در آسیایی‌ها بیشتر می‌باشد. تقریباً تمام برنامه‌های غربالگری میزان بروز بیماری را در نوزادان دختر بیشتر از نوزادان پسر گزارش نموده‌اند (۸). در گزارشی از کبک کانادا میزان بروز تیروئید نابجا در نوزادان دختر بیشتر بوده است (۹).

اولین مطالعه غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید در ایران توسط مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۱۳۶۶ و قبل از اجرای برنامه غنی‌سازی نمک با ید در تهران و دماوند صورت گرفت (۱۱). ولی در سال ۱۳۶۸ بعلت تعداد زیاد موارد فراخوان (۵٪) متوقف گردید. با افزایش ید مصرفی خانوارهای ایرانی و اصلاح کمبود ید جامعه نیاز به شروع مجدد برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید احساس گردید و مرحله اول این طرح در سال ۱۳۷۶ در ۵ بیمارستان دولتی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به مرحله اجرا درآمد (۱۲). مطالعات مشابهی نیز در شیراز و اصفهان صورت گرفت و در مجموع نتایج این مطالعات موید بروز کم‌کاری مادرزادی تیروئید در کشور یک مورد در هر ۱۰۰۰ تولد نوزاد زنده تخمین زده شد. شیوع بالای بیماری، عوارض جبران‌ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع که تنها با غربالگری دوران نوزادی قابل پیشگیری است و از طرف دیگر مقرون به صرفه بودن اجرای برنامه در کشور، مسئولین وزارت بهداشت

¹ Hispanic

درمان و آموزش پزشکی را بر آن داشت تا برنامه غربالگری را در سطح ملی به اجرا در آورند. بنابراین، با استفاده از نتایج و تجارب بدست آمده طرح غربالگری کم کاری مادر زادی تیروئید در سطح کشور به‌عنوان یک برنامه ملی در سال ۱۳۸۲ طراحی گردید و در سال ۱۳۸۳ در اولین برنامه کشوری به طور آزمایشی در استان های اصفهان، بوشهر و فارس اجرا شد. اجرای آموزشی برنامه نشان داد که برنامه طراحی شده قابلیت اجرای موفق در کشور را داراست. در نهایت از سال ۱۳۸۴ این برنامه در سیستم سلامت کشور ادغام شده است. جدول ۲ نتایج حاصل از اولین برنامه آزمایشی در کشور را نشان می‌دهد.

جدول ۱ - میزان بروز کم کاری مادرزادی غده تیروئید در جهان

اقیانوسیه		آفریقا		آمریکا		آسیا		اروپا	
۱:۳۳۳۱	استرالیا	۱:۱۰۰۰	جنوبی	۱:۴۴۰۷	آرژانتین	۱:۱۵۶۸	امارات	۱:۲۹۲۷	اتریش
۱:۳۴۷۵	زلاند نو	۱:۲۰۲۰	مصر	۱:۳۰۴۴	امریکا	۱:۳۴۶۹	اندونزی	۱:۴۰۹۲	بلژیک
				۱:۴۴۲۹	برزیل	۱:۲۰۴۲	بنگلادش	۱:۳۱۹۹	دانمارک
				۱:۲۵۱۴	شیلی	۱:۱۰۰۰	پاکستان	۱:۲۸۴۸	فرانسه
				۱:۱۶۰۰	کاستاریکا	۱:۳۳۱۴	تایلند	۱:۲۹۵۵	آلمان
				۱:۳۸۸۴	کانادا	۱:۵۷۸۸	تایوان	۱:۱۳۳۳	یونان
				۱:۴۴۰۰	کلمبیا	۱:۲۹۴۳	ترکیه	۱:۲۲۰۷	بلغارستان
				۱:۲۳۲۵	کوبا	۱:۳۲۰۰	چین	۱:۲۶۹۶	ایرلند
				۱:۲۴۵۸	مکزیک	۱:۵۹۰۰	ژاپن	۱:۱۷۴۸	ایتالیا
						۱:۳۰۰۰	سنگاپور	۱:۲۹۵۱	هلند
						۱:۲۰۹۷	عربستان	۱:۳۰۶۹	نروژ
						۱:۲۲۰۰	عمان	۱:۳۰۸۷	لهستان
						۱:۳۲۸۴	فیلیپین	۱:۲۵۲۵	پرتغال
						۱:۳۹۰۰	کره جنوبی	۱:۳۱۰۲	روسیه
						۱:۳۴۷۶	کویت	۱:۲۸۷۴	اسکاتلند
						۱:۳۰۲۹	مالزی	۱:۳۴۸۶	اسلوواکی
						۱:۳۰۵۷	مغولستان	۱:۳۳۸۷	اوکراین
						۱:۲۵۰۰	ویتنام	۱:۳۰۰۱	صربستان
						۱:۳۱۱۳	هنگ کنگ	۱:۱۹۲۴	اسپانیا
								۱:۳۱۷۰	سوئد
								۱:۴۴۶۱	سوئیس

جدول ۲- نتایج حاصل از انجام آزمایشی برنامه در سه استان کشور در سال ۱۳۸۲

محل	تعداد کل نوزادان غربالگری شده	تعداد کل بیماران تشخیص داده شده
استان اصفهان به جز شهر اصفهان	۸۱۵۶	۹
استان بوشهر	۱۸۷۲	۵
استان فارس	۱۶۹۷۲	۸۳
مجموع	۲۷۰۰۰	۸۷

در پائیز سال ۱۳۸۴ استان‌های ایلام، تهران و شهر اصفهان، در زمستان همین سال استان‌های خوزستان، کردستان و کاشان به گروه مجریان برنامه پیوستند و نهایتاً تا پائیز سال ۱۳۸۵ بقیه استان‌های کشور نیز برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان را در استان‌های خود به مرحله اجرا گذاشتند. بر اساس گزارش‌های فصلی ارسالی استان‌ها به مرکز مدیریت بیماری‌های غیرواگیر وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، نقاط قوت و ضعف برنامه ارزیابی گردیده و با اصلاح ساختارهای لازم برای غربالگری مطلوب گام‌های اساسی در شناسایی و درمان هر چه سریعتر نوزادان مبتلا در کشور برداشته شد. در جدول ۳ نتایج برنامه غربالگری کشور در سال ۱۳۸۹ به تفکیک هر استان آورده شده است. در این بررسی در مجموع ۱۲۷۳۱۹۲ نوزاد مورد غربالگری قرار گرفتند که تعداد ۲۹۶۰ نوزاد ایرانی و ۱۸ نوزاد غیر ایرانی مبتلا به کم‌کاری گذرا و دائمی غده تیروئید شناسایی شدند. بدین ترتیب میزان بروز این بیماری (گذرا و دائم با هم) یک مورد در هر ۴۲۸ نوزاد زنده و در نوزادان غیر ایرانی ۱ مورد در ۳۵۱ نوزاد زنده بود. در مطالعه مروری سیستماتیک و متا آنالیز ۲۵ مطالعه منتشر شده از سال ۱۳۷۴ تا سال ۱۳۹۲ از برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان در ایران (۱۳) که شامل ۱۴۲۵۱۲۴ نوزاد غربالگری شده می‌باشد میزان TSH خون ۱۹۶۳۳ نوزاد در اولین نمونه‌گیری بیشتر از حد آستانه (بیشتر مساوی ۵ میلی‌یونیت در لیتر) بود. بر اساس متاآنالیز انجام شده، میزان بروز کلی بیماری ۲ مورد در ۱۰۰۰ نوزاد و بر اساس آنالیز زیر گروه‌ها از استان‌ها بیشترین میزان بروز مربوط به استان مرکزی و کمترین میزان بروز مربوط به استانهای تهران، گیلان، فارس، کرمان، مازندران و زنجان بود.

سبب شناسی (اتیولوژی)

همانند کم‌کاری اکتسابی غده تیروئید، نوع مادرزادی آن را نیز می‌توان بصورت کم‌کاری اولیه (اختلال در غده تیروئید)، ثانویه (اختلال در غده هیپوفیز) و ثالثیه (اختلال در غده هیپو تالاموس) تقسیم بندی نمود. کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید می‌تواند بصورت گذرا و یا دائم باشد.

جدول ۳- نتایج برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان کشور در سال ۱۳۸۹ به تفکیک هر استان

ردیف	استان	تعداد بیماران	میزان بروز	نسبت فراخوان (%)
۱	آذربایجان شرقی	۱۱۳	۱:۵۷۲	۲/۹
۲	آذربایجان غربی	۱۵۱	۱:۳۸۹	۲/۶
۳	اردبیل	۲۶	۱:۹۱۶	۱/۱
۴	اصفهان	۹۷	۱:۶۸۸	۲/۵
۵	ایلام	۲۴	۱:۴۰۳	۱/۷
۶	بوشهر	۴۲	۱:۴۷۴	۲/۹
۷	تهران	۲۹۷	۱:۴۱۱	۴/۷
۸	خراسان رضوی	۲۱۱	۱:۵۸۸	۴/۵
۹	خراسان شمالی	۵۷	۱:۴۵۷	۳/۵
۱۰	خراسان جنوبی	۲۶	۱:۶۵۱	۴/۸
۱۱	خوزستان	۳۴۳	۱:۲۹۳	۴/۵
۱۲	چهار محال و بختیاری	۷۸	۱:۲۳۱	۲/۸
۱۳	زنجان	۷۳	۱:۲۶۶	۳/۷
۱۴	سمنان	۲۳	۱:۳۱۷	۱/۷
۱۵	سیستان و بلوچستان	۱۴۷	۱:۳۷۱	۱/۷
۱۶	فارس	۱۲۸	۱:۶۲۰	۱
۱۷	قزوین	۱۰۳	۱:۲۱۱	۵
۱۸	قم	۵۶	۱:۳۴۰	۵/۹
۱۹	کاشان	۲۹	۱:۳۰۹	۴
۲۰	کردستان	۹۴	۱:۲۷۹	۳/۹
۲۱	کرج	۴۳	۱:۷۱۱	۳/۴
۲۲	کرمان	۲۰۷	۱:۲۶۲	۴/۱
۲۳	کرمانشاه	۳۵	۱:۸۸۲	۱/۶
۲۴	کهگیلویه و بویر احمد	۳۴	۱:۴۰۸	۱/۵
۲۵	گلستان	۴۸	۱:۷۱۹	۱/۵
۲۶	گیلان	۴۹	۱:۶۱۶	۱/۹
۲۷	لرستان	۱۱۳	۱:۲۸۰	۵/۵
۲۸	مازندران	۵۵	۱:۹۲۸	۱/۹
۲۹	مرکزی	۷۸	۱:۲۸۱	۵
۳۰	هرمزگان	۶۴	۱:۴۴۹	۲/۶
۳۱	همدان	۵۸	۱:۴۹۳	۱/۸
۳۱	یزد	۸۶	۱:۲۴۹	۳/۲
۳۲	کشور	۲۹۷۸	۱:۴۲۸	۳/۲

کم کاری اولیه (اختلال در غده تیروئید)

نوع اولیه و دائم شایع‌ترین نوع کم کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان بوده و در حقیقت شایع‌ترین اختلال مادرزادی سیستم آندوکراین می‌باشد. حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد علت کم کاری مادرزادی دائم غده تیروئید بصورت تک گیر (اسپورادیک) و ناشی از اختلال تکاملی غده تیروئید تحت عنوان دیسژنزی تیروئید می‌باشد. این عنوان آژنزی کامل یا همی آژنزی، تیروئید نابجا (اکتوبی)^۱ و هیپوپلازی تیروئید را شامل می‌شود.

اکتوبی غده تیروئید: اکتوبی غده تیروئید یا غده تیروئید نابجا مسئول دو سوم موارد بیماری در دنیا محسوب می‌شود. مطالعه بر روی ۲۳۰ نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی غده تیروئید از نوع اولیه و دائمی که در طی سال‌های ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۷ میلادی در کبک کانادا در برنامه غربالگری مورد تشخیص واقع شده بودند نشان می‌دهد که ۶۱ درصد دچار تیروئید نابجا، ۱۶ درصد آژنزی تیروئید، ۴ درصد تیروئید در اندازه طبیعی و ۱۸ درصد نیز گواتر داشتند (۱۴). دختران بیشتر از پسران دچار اکتوبی تیروئید بودند (۱۰۴ دختر در مقابل ۳۷ پسر). هر چند اکثر موارد از دیسژنزی غده تیروئید بصورت تک گیر بروز می‌کند اما شواهدی بنفع فامیلی و ژنتیکی بودن این اختلال نزد برخی از بیماران وجود دارد. در یک مطالعه انجام شده بر روی ۲۴۷۲ نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی غده تیروئید ناشی از دیسژنزی غده تیروئید که در برنامه غربالگری بین سال‌های ۱۹۸۰ تا ۱۹۹۸ کشور فرانسه مورد تشخیص قرار گرفته بودند، ۴۸ بیمار (۲ درصد) مبتلا به دیسژنزی فامیلی بودند (۱۶ و ۱۵). نوزادان دچار سندرم داون، شانس بیشتری برای ابتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید داشته و میزان بروز آن در برنامه غربالگری ۱ در ۵۰ نوزاد گزارش شده است (۱۷).

مقاومت به تیروتروپین (TSH): موتاسیون در گیرنده تیروتروپین می‌تواند بصورت کم کاری اولیه تیروئید با افزایش TSH سرم و کاهش تیروکسین سرم بروز نماید (۱۸). در گزارشی از ژاپن موتاسیون در گیرنده ای TSH در ۴/۳ درصد از بیماران دچار کم کاری مادرزادی تیروئید وجود داشته است (۱۹). در گزارش دیگری از انگلستان موتاسیون در گیرنده TSH در ۵ درصد از نوزادانی که دچار کم کاری غده تیروئید بوده و والدین آنها ازدواج فامیلی داشته‌اند مشاهده شده است (۲۰).

اختلال در سنتز و ترشح هورمون تیروئید: اختلال توارثی در تمام مراحل سنتز هورمون تیروئید گزارش شده که تماماً بصورت اتوزومال مغلوب منتقل می‌شوند و مجموعاً ۱۵ درصد موارد کم کاری مادرزادی تیروئید نوزادان را شامل می‌شوند. شایع‌ترین آنها اختلال در فعالیت آنزیم پر اکسیداز تیروئید است که منجر به بروز اختلال در اکسیداسیون و معدنی شدن (ارگانیفیکاسیون) ید می‌گردد. سایر موارد با شیوع کمتر عبارتند از:

- اختلال در حمل و نقل ید که ناشی از موتاسیونی در ژن گیرنده مشترک سدیم/اید (Na/I symporter) است.

¹ Ectopic

- اختلال در انتقال از غشای راسی (آپیکال) که ناشی از موتاسیون ژن Pendred می باشد. موتاسیون این ژن هم در غده تیروئید و هم در Cochlea گوش اتفاق می افتد که منجر به کری عصبی می گردد و تحت عنوان syndrome Pendred نامیده می شود (۲۱).
 - اختلال در تولید پراکسید هیدروژن که سوبسترای برای آنزیم پراکسیداز تیروئید در اکسیداسیون ید می باشد. این اختلال ناشی از موتاسیون در ژن دوگانه اکسیداز ۲ (DUOX2) است (۲۲).
 - موتاسیون در ژن تیروگلوبولین که منجر به تولید تیروگلوبولین معیوب می گردد (۲۳).
 - موتاسیون در ژن DEHAL 1 که منجر به کمبود آیدوتیروزین د آیودیناز می شود (۲۴).
- اختلال در حمل و نقل هورمون تیروئید:** ورود هورمون تیروئید به داخل سلول توسط ناقل های غشای پلاسمایی تسهیل می شود. موتاسیون در ژن یکی از این ناقل ها بنام ناقل مونوکربوکسیلات ۸ که بر روی کروموزوم X واقع شده است در بیش از ۱۰۰ بیمار دچار عقب ماندگی ذهنی وابسته به جنس^۱ گزارش شده است. اختلال این ناقل منجر به عدم ورود T3 به داخل نوروها می گردد. این سندرم با افزایش T3 سرم و عقب ماندگی روانی - حرکتی^۲ مشخص می شود (۲۵).
- مقاومت به هورمون تیروئید:** این مقاومت ناشی از موتاسیون در ژن گیرنده های هورمون تیروئید (عمدتا ژن گیرنده بتای هورمون تیروئید) حاصل می شود. میزان بروز آن ۱ در ۴۰۰۰۰ نوزاد است. این اختلال با افزایش تیروکسین تام (Total T4)، تیروکسین آزاد (Free T4) تری یدو تیرونین تام و آزاد (Total and Free T3) سرم با سطح طبیعی یا مختصر افزایش یافته TSH سرم همراه است. بیماران مبتلا معمولا تظاهرات بالینی پرکاری تیروئید را نداشته و در اکثریت موارد درمان بخصوصی هم نیاز ندارند.

کم کاری نوع مرکزی (اختلال در هیپوفیز یا هیپوتالاموس)

نوزادان مبتلا به نوع مرکزی کم کاری مادرزادی غده تیروئید معمولا در برنامه غربالگری که ابتدا T4 وبه دنبال آن TSH اندازه گیری می شود، مورد تشخیص قرار می گیرند. این اختلال در ۱ در ۲۵۰۰۰ تا ۱ در ۱۰۰۰۰۰ نوزاد اتفاق می افتد (۲۶). این نوع از کم کاری ممکن است با سندرم های مادرزادی بخصوص اختلال در محور میانی بدن از جمله دیسپلازی سپتو اپتیک یا شکاف کام و لب شکری میانی همراه باشد.

کم کاری مادرزادی غده تیروئید گذرا

این نوع کم کاری در اروپا شایع تر از آمریکا است. در یک بررسی ۲۰ ساله از برنامه غربالگری نوزادان در فرانسه کم کاری مادرزادی غده تیروئید در ۴۰ درصد موارد گذرا بوده است (۵). علل شایع این نوع از کم کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان عبارتند از کمبود ید، عبور آنتی بادی های مهار کننده گیرنده TSH از جفت به جنین در زنان دچار بیماری خود ایمنی تیروئید که میزان بروز آن ۱ در ۱۰۰۰۰۰ نوزاد است، عبور داروهای ضد تیروئید از جفت

¹ Allen-Herndon-Dudley syndrome

² Psychomotor

به جنین، تماس جنین یا نوزاد با مقادیر زیاد ید و همانژیوم‌های بزرگ کبدی که آنزیم دی‌ویدیناز ۳ تولید نموده و منجر به بروز کم کاری از نوع مصرفی^۱ می‌گردند.

تظاهرات بالینی کم کاری مادرزادی غده تیروئید

اکثر نوزادان (بیش از ۹۵ درصد) مبتلا^۲ تظاهرات بالینی ناچیزی به هنگام تولد دارند (۳). علت آن عبور تیروکسین مادری از طریق جفت است به طوری که غلظت تیروکسین خون بند ناف نوزادانی که قادر به سنتز هیچگونه هورمون تیروئید نیستند معادل ۲۵ تا ۵۰ درصد نوزادان طبیعی است (۲۷). قد و وزن موقع تولد این نوزادان در محدوده طبیعی است. اندازه دور سر ممکن است افزایش یافته باشد. اپی فیز زانوها کلسیفیکاسیونی نشان نمی‌دهند. لتارژی، گریه خشن، اشکال در تغذیه، خواب آلودگی، یبوست، صورت پف آلود، زبان بزرگ، هیپو ترمی، فتق نافی، فونتانل‌های بزرگ، هیپو تونی، پوست خشک و یرقان طولانی مدت در نوزادان مبتلا که دیر تشخیص داده می‌شوند شایع می‌باشند (۲۸ و ۲۹). گواتر در برخی از نوزادان مبتلا که دچار اشکال در سنتز هورمون تیروئید هستند ممکن است وجود داشته باشد. در صورت شک بالینی به کم کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان، بلافاصله اندازه گیری TSH و تیروکسین آزاد حتی اگر نوزاد بهنگام تولد تحت غربالگری قرار گرفته باشد، انجام شده و تا آماده شدن جواب، نوزاد تحت درمان با قرص تیروئید قرار می‌گیرد. نوزادان مبتلا به نوع مرکزی کم کاری مادرزادی غده تیروئید معمولاً دچار هیپوگلیسمی (به علت کمبود ACTH و هورمون رشد) یا میکرو پنیس و کریپتورکیدیسم (بعلت فقدان گونادو تروپین‌ها) می‌باشند. وجود اختلال تکاملی مثل شکاف کام یا لب شکری و هیپوپلازی عصب اپتیک نیز ممکن است حاکی از اختلال در غده هیپوفیز باشند. شکل ۱ تظاهرات بالینی کم کاری مادرزادی غده تیروئید را در دو نوزاد مبتلا نشان می‌دهد.

پیشگیری سطح اول

کم کاری مادرزادی غده تیروئید با میزان بروز ۱ در ۱۰۰۰ الی ۱ در ۴۰۰۰ نوزاد، یکی از شایع ترین علل قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی است. عدم درمان به موقع کم کاری مادرزادی غده تیروئید، خطر آسیب غیر قابل بازگشت مغز نوزاد را افزایش می‌دهد. اغلب نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی غده تیروئید تظاهرات بالینی کمبود هورمون تیروئید را نداشته و یا اندک علائمی از بیماری را نشان می‌دهند. با توجه به این مطلب و اینکه اکثر موارد کم کاری مادرزادی غده تیروئید بصورت تک‌گیر می‌باشد، لذا نمی‌توان پیش بینی نمود که کدام نوزاد درگیر بیماری می‌شود. برای تشخیص زودرس بیماری و پیشگیری از بروز عوارض جبران ناپذیر، غربالگری کم کاری مادرزادی غده تیروئید به عنوان مناسب ترین روش تشخیص زودرس این بیماری در اکثر کشورهای جهان محسوب می‌شود. اولین برنامه غربالگری کم کاری غده تیروئید نوزادان در سال ۱۹۷۴ میلادی در کبک کانادا صورت

¹ Consumptive Hypothyroidism

گرفت. امروزه حدود یک میلیون نوزاد در سال در دنیا مورد غربالگری قرار گرفته و تعداد ۲۸۰۰ نوزاد مبتلا به کم کاری مادر زادی غده تیروئید مورد تشخیص قرار می گیرند.



شکل ۱- دو نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید با چهره میکسدمی، زبان بزرگ، اتساع شکم و فتق نافی

در سال ۱۹۷۱ میلادی Raiti و Newns (۳۰) و Klein و همکاران (۳۱) اطلاعاتی را منتشر نمودند که نشان می داد درمان کم کاری مادر زادی غده تیروئید در طی ۳ ماه اول پس از تولد مانع بروز عقب ماندگی ذهنی می شود. با توجه به اینکه تنها یک سوم بیماران در این گزارش مورد تشخیص قرار گرفته بودند Klein و همکاران نشان دادند که اندازه گیری T4 و TSH در سرم خون بند ناف نوزاد قادر به تشخیص بیماری در مرحله زودرس است. در اواخر سال ۱۹۷۱ و اوایل سال ۱۹۷۲ میلادی اندازه گیری T4 به روش رادیو ایمنو اسی (RIA) در قطره خون خشک شده بر روی کاغذ فیلتر توسط Dussault و همکاران ابداع گردید. در آپریل سال ۱۹۷۴ میلادی برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی غده تیروئید با برنامۀ غربالگری بیماری فنیل کتونوری و تیروزینمی در کبک کانادا ادغام شده و تمام نوزادان این استان مورد غربالگری برای هر سه بیماری قرار گرفتند. به دنبال آن برنامه ارائه شده در انگلستان، اورگوئه و فرانسه نیز بکار گرفته شد. غربالگری کم کاری مادرزادی غده تیروئید در نوزادان امروزه در اکثر کشورها از جمله ایران، آمریکا، کانادا، اروپا، ژاپن، استرالیا و زلاندنو انجام می شود و در بسیاری دیگر از کشورهای جهان در حال پیشرفت است بطوریکه از ۱۳۰ میلیون تولد نوزاد زنده در سال، ۳۷ میلیون نوزاد (۲۹ درصد) در دنیا تحت غربالگری قرار می گیرند و ۱۲ هزار نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی غده تیروئید در سال شناسایی می شوند.

اولین مطالعه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در ایران توسط مرکز تحقیقات غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۱۳۶۶ در تهران و دماوند صورت گرفت (۱۱). مطالعات پراکنده سالهای بعد موید شیوع بالای بیماری در کشور بود. با توجه به عوارض جبران ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان

به موقع که تنها با غربالگری دوران نوزادی قابل پیشگیری است و از طرف دیگر مقرون به صرفه بودن اجرای برنامه در کشور، مسئولین وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی را بر آن داشت تا بر نامه غربالگری را در سطح ملی به اجرا در آورند. لذا با استفاده از نتایج و تجارب بدست آمده طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در سطح کشور به‌عنوان یک برنامه ملی طراحی گردید و در سال ۱۳۸۲ در اولین برنامه کشوری به طور آزمایشی در استانهای اصفهان بوشهر و شهر شیراز اجرا شد و نهایتاً از سال ۱۳۸۴ این برنامه در سیستم سلامت کشور ادغام شده است.

روش غربالگری

۲ تا ۵ روز پس از تولد نوزاد، یک قطره خون از پاشنه پا بر روی کاغذ فیلتر مخصوص قرار گرفته و خشک می‌شود. کاغذهای فیلتر آغشته به خون نوزاد به آزمایشگاه‌های مرکزی برنامه غربالگری ارسال می‌گردند. سه نوع روش غربالگری شامل: ۱- اندازه گیری تیروکسین (T4) خون و در صورت پایین بودن آن اندازه‌گیری TSH ۲- اندازه‌گیری TSH خون و ۳- اندازه‌گیری همزمان تیروکسین و TSH خون می‌باشند. چنانچه مقدار TSH خون بیش از ۱۵ میلی‌یونیت در لیتر باشد نوزاد فراخوانده شده و بین هفته اول تا دوم پس از تولد اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئید و TSH در سرم خون نوزاد انجام می‌شود. با استفاده از این روش، میزان فراخوان ۰/۱ درصد نوزادان بوده که نیمی از آنها دچار کم کاری مادر زادی غده تیروئید خواهند بود. بنابراین از دو نوزاد فراخوان شده یک نوزاد مبتلا به بیماری می‌باشد. در روش غربالگری که تنها بر اساس اندازه‌گیری تیروکسین خون انجام می‌شود میزان فراخوان ۰/۳ درصد است. در برنامه غربالگری ملی ایران TSH خون بیش از ۵ میلی‌یونیت در لیتر، ملاک فراخوان نوزاد می‌باشد.

بررسی‌های تشخیصی تکمیلی

نوزادانی که در برنامه غربالگری نتیجه تست غیر طبیعی دارند فراخوان می‌شوند و بین هفته اول تا دوم عمر پس از معاینه بالینی دقیق، یک نمونه خون برای اندازه‌گیری TSH و تیروکسین آزاد (Free T4) سرم از نوزاد گرفته می‌شود. چنانچه تشخیص کم‌کاری تیروئید اثبات شود مطالعات دیگر (از جمله جذب ید رادیو اکتیو، تصویر برداری، اندازه‌گیری تیروگلوبولین سرم، آنتی بادی‌های ضد تیروئید و غلظت ید ادرار) ممکن است برای مشخص کردن علت بیماری ضروری باشد.

آزمون سرمی عملکرد غده تیروئید

نتایج این آزمون را می‌توان به شرح زیر مورد تفسیر قرار داد:

- کم کاری اولیه غده تیروئید: افزایش TSH و کاهش T4 آزاد یا تام سرم دلیل کم کاری اولیه تیروئید است. غلظت TSH سرم نوزاد پس از تولد بطور ناگهانی افزایش یافته و در عرض ۳۰ دقیقه به حداکثر مقدار خود (۶۰ تا ۸۰ میلی‌یونیت در لیتر) می‌رسد و سپس در عرض ۲۴ ساعت پس از تولد به سرعت

کاهش یافته و به ۲۰ میلی یونیت در لیتر رسیده و با کاهش تدریجی خود تا یک هفته پس از تولد به مقدار ۶ تا ۱۰ میلی یونیت در لیتر پایدار می ماند. افزایش TSH سرم نوزاد به بیش از ۱۰ میلی یونیت در لیتر یک هفته پس از تولد غیر طبیعی تلقی می شود.

- کم کاری تحت بالینی تیروئید: افزایش غلظت سرمی TSH در حضور غلظت سرمی تیروکسین توتال یا آزاد نرمال دلیل بر کم کاری تحت بالینی غده تیروئید است.
- کم کاری تیروئید مرکزی: غلظت سرمی TSH طبیعی یا پایین در صورت پایین بودن تیروکسین آزاد سرم، احتمال مرکزی بودن کم کاری تیروئید را مطرح می کند. چون TSH ممکن است در محدوده طبیعی باشد این نوع از کم کاری غده تیروئید در برنامه غربالگری که ابتدا از اندازه گیری TSH خون استفاده می شود ممکن است قابل تشخیص نباشد.

تصویر برداری از غده تیروئید

اولتراسونوگرافی تیروئید و اسکن غده با رادیو نوکلئوتید اطلاعات خوبی در مورد علت کم کاری مادرزادی غده تیروئید برای مثال دیس ژنزی یا یک نوع از اختلال در سنتز هورمون تیروئید را فراهم می کند (۳۳ و ۳۲). انجام این آزمون ها در موارد زیر ممکن است اندیکاسیون داشته باشد:

- نوزادان دچار اختلال جزئی در آزمون عملکرد تیروئید (برای مثال TSH بین ۵ تا ۱۰ میلی یونیت در لیتر با تیروکسین در محدوده طبیعی برای سن نوزاد). در چنین نوزادانی یافتن دیس ژنزی تیروئید برای مثال تیروئید نابجا از شروع درمان با لوتیروکسین حمایت می کند.
- نوزادان با گواتر کوچک که احتمال اختلال در سنتز هورمون تیروئید مطرح است. در اکثر این نوزادان، تیروئید در محل طبیعی خود قرار گرفته و برداشت ماده رادیونوکلئوتید طبیعی یا افزایش یافته است.
- نوزادانی که احتمال کم کاری گذرای تیروئید در آنها مطرح است. کاهش برداشت ماده رادیو نوکلئوتید توسط غده تیروئیدی که در محل طبیعی خود قرار گرفته به تشخیص کمک می کند.

اندازه گیری ید ادرار

چنانچه تاریخچه تماس نوزاد با ید مثبت بوده و یا اینکه نوزاد در منطقه دچار کمبود ید به دنیا آمده باشد اندازه گیری غلظت ید ادرار نوزاد می تواند در نشان دادن افزایش و یا کاهش ید دریافتی وی کمک کننده باشد.

پیشگیری سطح دوم

زمان بحرانی برای رشد و تکامل مغز سه سال اول زندگی است. با توجه به اینکه این رشد و تکامل وابسته به هورمون تیروئید می باشد لذا تشخیص به موقع و شروع هر چه سریعتر درمان نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی غده تیروئید حیاتی است. درمان مناسب و به موقع این نوزادان به عنوان پیشگیری ثانویه می تواند از بروز پیامدهای ناگوار مغزی-روانی جلوگیری نموده و ضریب هوشی طبیعی آنها را تضمین نماید. اهداف کلی درمان کم کاری

مادرزادی غده تیروئید حفظ رشد و نمو طبیعی و توانایی‌های پسکومتربیک با حفظ غلظت تیروکسین خون در محدوده نرمال و یوتیروئید کردن هرچه سریعتر نوزاد و سپس پیگیری‌های بالینی و بیوشیمیایی نوزاد می‌باشد. لوتیروکسین خوراکی (L-T4) درمان انتخابی است. هر چند T3 از نظر بیولوژیکی هورمون فعال شناخته می‌شود اما از آنجایی که مغز T3 مورد نیاز خود را از دیودیناسیون موضعی T4 تامین می‌نماید بنابراین مصرف T3 لزومی نخواهد داشت. برای اصلاح هرچه سریعتر کم کاری تیروئید نوزاد، درمان با لوتیروکسین بلافاصله پس از دریافت نمونه خون برای ارزیابی هورمون تیروئید سرم در نوزادی که آزمون غربالگری مثبت داشته، شروع می‌شود. ادامه یا قطع درمان بستگی به نتایج آزمون سرمی خواهد داشت. در مواردی که نتیجه آزمون غربالگری بینابینی است برای شروع درمان می‌توان منتظر نتایج آزمون سرمی بود. تمام نوزادان دچار کم کاری مادرزادی غده تیروئید باید هر چه سریعتر با تجویز هورمون تیروئید در وضعیت یوتیروئید قرار گیرند. هدف درمان، طبیعی نمودن غلظت تیروکسین سرم نوزاد در طی ۲ هفته و TSH در طی یک ماه می‌باشد. دوز اولیه قرص لوتیروکسین ۱۰ تا ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن نوزاد بوده که پس از خرد نمودن قرص، پودر آن در آب یا شیر مادر حل شده و به نوزاد خورانده می‌شود. از مصرف همزمان ترکیبات آهن و مکمل‌های غذایی با قرص لوتیروکسین باید اجتناب نمود. با اندازه گیری تیروکسین آزاد سرم نوزاد یک هفته پس از شروع درمان، می‌توان افزایش مناسب غلظت سرمی آن را ارزیابی نمود.

پیگیری

معاینات بالینی شامل ارزیابی رشد و نمو در طی ۳ سال اول شروع درمان باید هر چند ماه یک بار انجام شوند. نوزادان دچار کم کاری مادرزادی غده تیروئید در معرض خطر ابتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی هستند (حدود ۱۰ درصد در مقایسه با ۳ درصد نوزادان سالم). ناهنجاریهای قلبی- عروقی شامل تنگی پولمونر، سوراخ بین دهلیزها یا بطن‌ها شایع‌ترین این ناهنجاریها می‌باشند. در طول پیگیری غلظت تیروکسین سرم و TSH بشرح زیر اندازه‌گیری می‌شوند:

- ۱- در هفته ۲ بعد از شروع درمان و سپس هر ۲ هفته تا طبیعی شدن TSH سرم
- ۲- هر ۱ تا ۳ ماه در طول ۱۲ ماه اول زندگی
- ۳- هر ۲ تا ۴ ماه بین یک تا ۳ سالگی
- ۴- هر ۶ تا ۱۲ ماه تا کامل شدن رشد
- ۵- ۲ هفته پس از هر گونه تغییر در دوز لو تیروکسین

ارزیابی کم کاری مادرزادی غده تیروئید

برخی از نوزادان دچار کم کاری مادرزادی گذرای غده تیروئید می‌باشند. کم کاری گذرا بیشتر در جمعیت دچار کمبود ید و یا وجود بیماری خود ایمنی تیروئید مادر بروز می‌کند. وجود هر یک از موارد زیر دلیل کم کاری دائمی خواهد بود:

- اسکن رادیونوکلئوتید و یا اولتراسونوگرافی تیروئید دال بر اکتوی تیروئید و عدم وجود کامل غده تیروئید بوده و یا مطالعات انجام شده نوعی اختلال در سنتز هورمون تیروئید را نشان دهند.
- افزایش TSH سرم به بالاتر از ۲۰ میلی یونیت در لیتر بعد از یک سالگی.
- چنانچه کم کاری دائمی با اقدامات فوق اثبات نشده باشد پس از سه سالگی قرص لوتیروکسین کودک قطع شده و یک ماه بعد آزمون عملکرد تیروئید انجام می شود. چنانچه در این آزمون غلظت سرمی تیروکسین تام یا آزاد سرم پائین و غلظت سرمی TSH بالاتر از محدوده طبیعی باشند دلیل بر کم کاری مادرزادی دائمی غده تیروئید بوده و مصرف قرص لوتیروکسین برای تمام طول عمر بیمار ضروری است.

پیش آگهی

در چندین برنامه از جمله در آمریکای شمالی، اروپا و استرالیا که پیگیری طولانی مدت نوزادانی که با غربالگری، تشخیص کم کاری مادرزادی غده تیروئید برای آنها مطرح شده و بهنگام تحت درمان قرار گرفته بودند نشان می دهد که این نوزادان بطور طبیعی رشد و نمو می نمایند و پیامدهای پسیکومتریک نیز نسبت به سالهای اولیه شروع غربالگری بهبودی قابل توجهی نشان می دهد. اما برخی از نوزادان دچار کم کاری شدید غده تیروئید و یا نوزادان مبتلا که در طی اولین و دومین سال زندگی بطور کافی درمان نشده بودند از ضریب هوشی کمتری نسبت به نوزادان طبیعی برخوردار بودند.

پیشگیری سطح سوم

تشخیص و درمان بهنگام کم کاری مادرزادی غده تیروئید برای حفظ رشد و نمو جسمانی و فعالیت های عصبی-روانی، حیاتی است. در غیر این صورت نوزادان مبتلا، درجات متفاوتی از معلولیت های فیزیکی و عصبی - روانی از جمله کاهش ضریب هوشی، عدم تطابق فعالیت های حرکتی، آتاکسی، کاهش یا افزایش تونیسیتة عضلانی، اختلال در تکلم و استرابیسم و در مجموع دچار بیماری کرتینیسیم می شوند که مراقبت های ویژه ای به منظور پیشگیری ثالثیه از بروز عواقب ناشی از این معلولیتها برای نگهداری این افراد ضرورت پیدا می کند.

برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی غده تیروئید در ایران

اولین برنامه غربالگری در ایران بین سال های ۶۸-۱۳۶۶ در بیمارستان های آیت الله طالقانی و مهدیه تهران انجام گرفت. ۵ درصد کل نوزادان دارای TSH بالاتر از ۲۰ و ۰/۷ درصد بالاتر از ۵۰ میلی یونیت در لیتر بودند (۱۱). در مطالعه ای در شیراز و پنج شهر اطراف آن کم کاری مادرزادی غده تیروئید به میزان ۱ در هر ۱۴۳۳ نوزاد زنده وجود داشت و این میزان ۲ تا ۳ برابر آمارهای بدست آمده از مناطق با دریافت کافی ید است (۳۴). در سال ۱۳۶۸ به علت تعداد زیاد موارد فراخوان که به کمبود ید در کشور نسبت داده شد، برنامه غربالگری متوقف گردید. با افزایش ید مصرفی و اصلاح کمبود ید جامعه ایران (۳۶ و ۳۵) نیاز به شروع مجدد برنامه احساس شد. در سال

۱۳۷۶ مرحله اول این برنامه پس از ید رسانی همگانی در کشور، در ۵ بیمارستان دولتی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به مرحله اجرا درآمد که در طی ۱۴ ماه حدود ۳۰۰۰ نوزاد مورد غربالگری قرار گرفتند که منجر به کشف ۳ مورد کم‌کاری مادرزادی تیروئید گردید. در مجموع بر اساس مطالعات اولیه غربالگری در تهران، شیراز و اصفهان، میانگین بروز کم‌کاری مادرزادی تیروئید در کشور یک مورد در هر ۱۰۰۰ تولد نوزاد زنده تخمین زده شد (۱۱). شیوع بالای بیماری و اهمیت تشخیص و درمان زودرس بیماری منجر به تدوین برنامه‌ای در سال ۱۳۸۲ برای غربالگری کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید در سطح ملی در اداره بیماریهای غدد و متابولیک مرکز مدیریت بیماریهای وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی گردید و این برنامه بصورت پایلوت در ۸ بیمارستان شهر تهران و یک مرکز تسهیلات زایمانی در شهرستان دماوند به مرحله اجرا درآمد. در این مطالعه از ۲۰۱۰۷ نوزاد غربالگری شده، ۲۵۶ نوزاد TSH خون بند ناف مساوی و یا بیشتر از ۲۰ میلی‌یونیت در لیتر داشتند. میزان بروز کم‌کاری مادرزادی تیروئید در این بررسی ۱ در هر ۹۱۴ نوزاد زنده بوده و فراخوان برنامه نیز ۱/۳٪ بود (۳۷). موفقیت این مطالعه نشان داد که برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید در سطح ملی قابل اجرا بوده و ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به میزان بروز بالای بیماری در کشور، عوارض جبران ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان به‌موقع که تنها با غربالگری دوران نوزادی قابل پیشگیری است و از طرف دیگر مقرون به صرفه بودن اجرای برنامه در کشور، مسئولین وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی را بر آن داشت تا برنامه غربالگری را در سطح ملی به اجرا در آورند و در نهایت این برنامه از مهر ماه سال ۱۳۸۴ در سیستم سلامت کشور ادغام شده است. بر اساس گزارشات پیشرفت منتشر شده واحد مدیریت بیماریهای غیر واگیر وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، از شروع برنامه (مهر ۱۳۸۴) تا پایان سال ۱۳۸۸ تعداد ۴۱۲۰۳۰۱ نوزاد در کشور تحت غربالگری قرار گرفته و تعداد ۱۰۰۱۹ نوزاد مبتلا به کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید (گذرا و دائمی) مورد شناسایی و درمان قرار گرفتند. گزارشات حاصل از اجرای برنامه در کشور از مهر ماه سال ۱۳۸۴ تا پایان سال ۱۳۸۹ نشان می‌دهد که ۱ در هر ۶۷۰ تولد زنده دچار کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید می‌باشند. فراخوان نوزادان مشکوک به بیماری از ۴/۲ در صد (در ابتدای اجرا برنامه) به ۳/۵ درصد (در پایان سال ۱۳۸۸) رسید و برنامه به پوشش ۹۳/۲ درصد دست یافت. در سال ۱۳۸۹ تعداد نوزادان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید ۲۹۷۸ نوزاد از بین ۱۲۷۳۱۹۲ نوزاد غربالگری شده گزارش گردید. در این سال میزان بروز کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید (گذرا و دائمی) در کشور برابر ۲۳۴ بیمار در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده و به بیان دیگر ۱ مورد در ۴۲۸ تولد زنده بود. بیشترین میزان بروز به ترتیب در رفسنجان ۱ مورد در ۱۵۷، استان قزوین ۱ مورد در ۲۱۱، شهرستان دزفول ۱ مورد در ۲۱۵، استان چهارمحال و بختیاری ۱ مورد در ۲۳۱، استان یزد و کرمان ۱ مورد در ۲۴۹ تولد زنده بود. کمترین میزان بروز به ترتیب به شاهرود ۱ مورد در ۱۹۳۱، فسا ۱ مورد در ۱۳۰۶، مازندران ۱ مورد در ۹۲۸، اردبیل ۱ مورد در ۹۱۶ و کرمانشاه ۱ مورد در ۸۸۲ تولد نوزاد زنده تعلق داشت. در مجموع بازده نهایی برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید در کشور، کاهش هزینه‌های اقتصادی، کاهش ناتوانایی‌های ناشی از بیماری، ارتقا کیفیت زندگی بیماران و خانواده آنها و ارتقا ضریب هوشی افراد جامعه از طریق شناسایی و درمان هرچه سریعتر بیماری و حفظ طبیعی فعالیت‌های پسیکوموتور و نورولوژیک کودکان مبتلا است. مطالعات اقتصاد پزشکی متعددی در

ارتباط با اجرای برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان که در کشورهای مختلف دنیا انجام شده نشان می‌دهد که این برنامه توجیه اقتصادی داشته و نسبت هزینه به سود، مقرون به صرفه است. نسبت هزینه به سود برنامه در جهان از ۱ به ۳/۴ تا ۱ به ۱۳/۸ گزارش شده است. در ایران نیز در فاز اجرای آزمایشی برنامه با نگاهی ۲۰ ساله به اجرای برنامه غربالگری در کشور نسبت هزینه به سود این برنامه حدود ۱ به ۱۴ محاسبه شد. اما پس از اجرای برنامه این نسبت ۱ به ۲۲ به دست آمد که نشان می‌دهد به دلیل میزان بروز بالای این بیماری در نوزادان، انجام برنامه غربالگری در کشور بسیار سودمند است. از زمان اجرای برنامه در سطح ملی تاکنون مجموعاً شش میلیون و هفتصد هزار نوزاد (۴۹ درصد نوزاد دختر و ۵۱ درصد نوزاد پسر) تحت غربالگری قرار گرفته که پانزده هزار نفر آزمون غربالگری مثبت داشته و اقدامات تشخیصی و درمانی بر طبق دستورالعمل کمیته علمی کشوری برای آنان انجام شده است. این برنامه در مجموع حدود ۹۵ درصد زایمان‌های شهری و روستایی را تحت پوشش قرار داده و میزان فراخوان برنامه ۲/۹ درصد است. بروز بالای بیماری در کشور چند عاملی بوده و برای آشکار شدن وزن هر عامل خطر در بروز بیماری و طراحی برنامه مداخله ای برای کنترل آنها می‌بایست مطالعات کاربردی لازم انجام شود.

منابع

1. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar de Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151:U25-37
2. Thorpe Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and Thyroid stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 1991; 324:532-6.
3. Kaplan SA: Clinical pediatric endocrinology. Philadelphia: Saunders Solomon A Kaplan, 2 1990, 1990.
4. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983; 102(5):653-4.
5. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:444-8.
6. Skordis N, Toumba M, Savva SC, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990- 2000. *J Pediatr Endocrinol* 2005; 18:453-61.
7. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007; 91:268-77.
8. La Franchi SH, Murphey WH, Foley TP Jr, et al. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 1979; 63(2):180-91.
9. Devos H, Rodd C, Gagne N, et al. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2502-6.
10. Ordoookhani A, Hedayati M, Mirmiran P, Hajipour R. The high prevalence of congenital hypothyroidism: a necessity for the national screening program in Iran. *J Endocrinol Invest* 2002; 25 (suppl. 7): 96 [P 121].
11. Ordoookhani A, Mirmiran P, Hajipour R, et al. screening for congenital hypothyroidism in Iran: strategies, obstacles, and future perspectives. *East Mediterr Health* 2002; 8:480-9.

۱۲. اردوخانی، میرسعید قاضی ع، حاجی پور ر و همکاران. غربالگری کمکاری مادرزادی تیروئید: مقایسه نتایج قبل و پس از اصلاح کمبود ید. پنجمین کنگره بین المللی بیماریهای غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ۱۳۷۸.
13. Veisani Y, Sayehmiri K, Rezaeian Sh, Delpisheh A. Congenital Hypothyroidism Screening Program in Iran; a Systematic Review and Meta analysis. *Iran J Pediatr* 2014; 24(6): 665-72.
 14. Devos H, Rodd C, Gagné N, et al. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2502-6.
 15. Castanet M, Polak M, BonaïtiPellié C, et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2009-14.
 16. Castanet M, Lyonnet S, BonaïtiPellié C, et al. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000;343:441-2.
 17. Baş VN, Ozgelen S, Cetinkaya S, Aycan Z. Diseases accompanying congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27:485-9.
 18. Sunthornthepvarakui T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Brief report: resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin receptor gene. *N Engl J Med* 1995; 332:155-60
 19. Narumi S, Muroya K, Abe Y, et al. TSHR mutations as a cause of congenital hypothyroidism in Japan: a population based genetic epidemiology study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1317-23.
 20. Cangul H, Morgan NV, Forman JR, et al. Novel TSHR mutations in consanguineous families with congenital non-goitrous hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73:671-7.
 21. Ladsous M, VlaeminckGuillem V, Dumur V, et al. Analysis of the thyroid phenotype in 42 patients with Pendred syndrome and non syndromic enlargement of the vestibular aqueduct. *Thyroid* 2014; 24:639-48.
 22. Vigone MC, Fugazzola L, Zamproni I, et al. Persistent mild hypothyroidism associated with novel sequence variants of the DUOX2 gene in two siblings. *Hum Mutat* 2005; 26:395.
 23. Pardo V, Rubio IG, Knobel M, et al. Phenotypic variation among four family members with congenital hypothyroidism caused by two distinct thyroglobulin gene mutations. *Thyroid* 2008; 18:783-6.
 24. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med* 2008; 358:1811-8.
 25. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004; 364:1435-7.
 26. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1171-5.
 27. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321:13-6.
 28. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, et al. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:201-7.
 29. Van Vliet G, Larroque B, Bubuteishvili L, et al. Sex specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2009-13.
 30. Raiti S, Newns GH. Cretinism: early diagnosis and treatment on neonatal prognosis. *Arch Dis Child.* 1971; 46: 692-694

31. Klein AH, Meltzer S, Kenney FH. Improved *prognosis in congenital hypothyroidism treated before age 3 months*. J Pediatr. 1972; 89:912-5.
32. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. Am J Dis Child 1988; 142:214-6.
33. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. Pediatrics 2004; 114:e683-8.
34. Karimzadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars province, Iran. Iran J Med Sci: 1992; 17: 78-80.
۳۵. عزیزی ف، شیخ‌الاسلام ر، ملک‌افضلی ح و همکاران. پایش پیشگیری از کمبود ید در ۱۳ استان کشور. چهارمین کنگره بین‌المللی بیماریهای غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ۱۳۷۵.
۳۶. عزیزی ف، شیخ‌الاسلام ر. برنامه کشوری مبارزه با کمبود ید. طب و تزکیه، شماره ۲۰، ص ۱۸-۲۲، ۱۳۷۵.
37. Ordokhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. Indian J Pediatr. 2003; 70(8): 625-8.

EPIDEMIOLOGY AND CONTROL OF COMMON DISEASES IN IRAN

4th Edition



Fereidoun Azizi, M.D

Hossein Hatami, M.D

Mohsen Janghorbani, Ph.D

*Research Institute for Endocrine Sciences
Shahid Beheshti University of Medical Sciences*



ISBN 978-600-209-248-9



9 786002 092489