

## عوامل خطر دیابت نوع ۲

دکتر محمد افخمی اردکانی<sup>۱</sup>، مریم رشیدی<sup>۲</sup>

دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۴/۱ اصلاح نهایی: ۱۳۸۴/۱۱/۲۰ پذیرش مقاله: ۸۴/۱۱/۲۸

## چکیده

دیابت نوع ۲ شایع‌ترین نوع دیابت بوده و ۹۰٪ موارد بیماری را به خود اختصاص داده است. در حال حاضر تعداد بیماران دیابتی در ایران حدود ۱/۵ میلیون نفر تخمین زده شده است. شناسایی ریسک فاکتورهای دیابت و سعی در برطرف ساختن آن‌ها می‌تواند از دیابت جلوگیری کرده یا بروز آن را به تعویق اندازد.

ارتباط ژنتیک با دیابت نوع ۲ نسبت به ارتباط آن با دیابت نوع ۱ قوی‌تر می‌باشد. میزان بروز هم‌زمان دیابت نوع ۲ در دو قلوهای یکسان بین ۷۰ تا ۹۰٪ است. چاقی به ویژه از نوع مرکزی در دیابت نوع ۲ بسیار شایع است. با افزایش سن خطر دیابت افزایش می‌یابد. شیوع دیابت در میان گروه‌های نژادی به طور قابل توجهی متفاوت است. خانم‌هایی که مبتلا به دیابت بارداری هستند، با احتمال ۵۰٪ در ۲۰ سال بعد دچار دیابت آشکار خواهند شد. فشار خون بالا ( $\text{BP} \leq 140/90 \text{ mmHg}$ ) می‌تواند یک نشانه زودرس مقاومت انسولین به علت چاقی مرکزی باشد. و خطر پیشرفت دیابت در افراد با فشار خون بالا ۲ برابر بیشتر از افراد عادی است. وزن پایین هنگام تولد با تسریع رشد بعد از تولد همراه است و این می‌تواند در خطر ایجاد دیابت مهم باشد. اختلال تست تحمل گلوکز به طور تیپیک با هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود و افراد با تست تحمل گلوکز مختل، بدون تغییر شیوه زندگی ظرف ۱۰ سال به سمت دیابت نوع ۲ پیشرفت می‌کنند.

در خانم‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مقاومت به انسولین دیده می‌شود. تخمین زده می‌شود که ۳۵-۵۰ درصد زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تست تحمل گلوکز مختل دارند.

استرس باعث تحریک ترشح هورمون‌های مختلفی شده که می‌تواند باعث افزایش سطح گلوکز خون گردد. هر چند که دیابت و بیماری‌های عروق کرونری دارای علل مشترک بسیاری می‌باشند ولی سیگار یک ریسک فاکتور مستند برای دیابت نوع ۲ محسوب نمی‌شود. مطالعات آینده‌نگر وسیع نشان دهنده این مطلب هستند که سیگار همراه با ایجاد دیابت نوع ۲ است ولی به طور کلی برای مشخص شدن سیگار به عنوان ریسک فاکتور دیابت نوع ۲ به مطالعات وسیع‌تر و طولانی‌تری نیاز است.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، عوامل خطر، چاقی

## مقدمه

دیابت نوع ۲ شایع‌ترین نوع دیابت بوده و ۹۰٪ موارد بیماری را به خود اختصاص داده است. شیوع دیابت نوع ۲ پیوسته در حال افزایش است [۱-۲] و میزان بروز دیابت نوع ۲ در کودکان تقریباً ده برابر شده است. نزدیک به ۵۰٪ کودکان و بالغین، دارای دیابت نوع ۲ می‌باشند آمار دیابتی‌ها در سال ۱۹۹۷ حدود ۱۲۵ میلیون نفر بوده است که برآورد

آخر سازمان جهانی بهداشت نشان می‌دهد در سال ۲۰۲۵ تعداد دیابتی‌ها در جهان به ۳۰۰ میلیون افزایش یابد. ۸٪ بالغین در آمریکا مبتلا به دیابت نوع ۲ بوده [۳] و ۱۳/۴ میلیون آمریکایی دارای اختلال تحمل گلوکز هستند [۴]، تخمین زده می‌شود در حال حاضر تعداد بیماران دیابتی در ایران حدود ۱/۵ میلیون نفر می‌باشند که در تهران ۷/۴٪ در اصفهان ۷/۸٪ در بوشهر ۱۳/۵٪ در یزد ۱۶/۳٪ می‌باشد [۵].

۱- (نویسنده مسئول) استادیار گروه آموزشی غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

تلفن: ۰۳۵۱-۵۲۳۹۹۹، فاکس: ۰۳۵۱-۵۲۵۸۳۵۴، پست الکترونیکی: diabet\_center@yahoo.com

۲- پزشک عمومی، پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی یزد

ابتلا به دیابت به علت ایجاد عوارض باعث تحمیل رنج و هزینه زیادی در بیمار می‌گردد [۶]، که این عوارض شامل افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی [۷] بیماری مرحله انتهایی کلیوی [۸-۹]، کوری و آمپوتاسیون اندام تحتانی [۱۰-۱۱] است. پس از ۱۰ سال از گذشت دیابت، بیش از ۲۰٪ بیماران دچار یک حادثه قلبی-عروقی (انفارکتوس میوکارد، استروک، نارسایی قلبی یا مرگ ناگهانی)، کمتر از ۵٪ دچار کوری، و کمتر از ۲٪ دچار بیماری مرحله انتهایی کلیوی و یا آمپوتاسیون اندام تحتانی می‌شوند [۱۲].

### پاتوفیزیولوژی

دیابت نوع ۲ با سه ناهنجاری پاتوفیزیولوژیک از جمله اختلال ترشح انسولین، مقاومت محیطی به انسولین و تولید بیش از حد گلوکز به وسیله کبد مشخص می‌شود. چاقی به ویژه از نوع مرکزی در دیابت نوع ۲ بسیار شایع است. برخی از محصولات بیولوژیکی که توسط آدیپوسیت‌ها تولید می‌شوند (نظیر لپتین، تومور نکروز فاکتور آلفا، اسید چرب آزاد) سبب تداخل در مراحل مانند ترشح انسولین، عملکرد انسولین و نیز تعدیل وزن بدن شده و ممکن است در ایجاد مقاومت به انسولین نقش داشته باشد. در مراحل اولیه این بیماری علی‌رغم مقاومت به انسولین تحمل گلوکز در حد طبیعی باقی می‌ماند، چون سلول‌های بتای پانکراس با افزایش تولید انسولین این مشکل را جبران می‌کنند. با پیشرفت مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی جبرانی، جزایر پانکراس قادر به حفظ و تداوم افزایش انسولین خون نخواهد بود که در این حالت عدم تحمل به گلوکز ایجاد شده و کاهش بیشتر انسولین و افزایش تولید کبدی گلوکز، منجر به بروز دیابت آشکار همراه با هیپر گلیسمی ناشتا می‌شود و در نهایت ممکن است نارسایی سلول‌های بتا رخ دهد [۱۳].

### اپیدمیولوژی

میزان وقوع دیابت ملیتوس در دو دهه گذشته به نحو چشمگیری افزایش یافته و پیش‌بینی می‌شود در آینده نزدیک هم‌چنان افزایش پیدا کند. به طوری که تعداد بیماران دیابتی بالای ۲۰ سال در سراسر جهان در سال ۲۰۰۰، ۱۷۱ میلیون تخمین زده شده و انتظار می‌رود در سال ۲۰۳۰ به ۳۶۶ میلیون برسد [۱۴]. اگر چه میزان وقوع دیابت نوع ۱ و ۲

در سراسر جهان روبه افزایش است ولی انتظار می‌رود که سرعت این افزایش در دیابت نوع ۲ بیشتر باشد که به دلیل تغییر شیوه زندگی است که منجر به افزایش شیوع چاقی و کاهش میزان فعالیت بدنی شده است. میزان وقوع دیابت نوع ۲ در بعضی از جزایر اقیانوس آرام بسیار زیاد بوده، در کشورهای نظیر هند و ایالات متحده در حد متوسط و در روسیه و چین بسیار کم می‌باشد، به نظر می‌رسد این اختلافات ناشی از عوامل ژنتیک و محیط باشد [۱۵]. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که دیابت در ایران دارای توزیع متغیری است، در مطالعه‌ای که در اصفهان بر روی افراد ۳۵ سال و بالاتر انجام گرفت شیوع دیابت ۸-۷ درصد و در بوشهر ۱۳/۶٪ و این میزان در افراد بالای ۳۰ سال در مناطق شهری استان یزد ۱۴/۵۲٪ بود که در مقایسه با سایر استان‌هایی که مطالعه مشابه انجام داده‌اند، دیابت در استان یزد شیوع بیشتری داشت [۱۶].

### عوامل خطر دیابت نوع ۲

- سابقه فAMILI دیابت (والدین، خواهر، برادر...)
- چاقی ( $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) یا درصد وزن ایده آل
- سن ۴۵ سال و بالاتر
- نژاد (آفریقایی - آمریکایی، اسپانیایی - آمریکایی، آسیایی - آمریکایی، جزایر ایسلند)
- تاریخچه دیابت بارداری یا تولد نوزادی با وزن بیش از ۴/۵ کیلوگرم
- فشار خون بالا (فشار خون  $\leq 140/90 \text{ mmHg}$ )
- وزن پایین هنگام تولد
- اختلال تست تحمل گلوکز (IGT یا IFG)
- سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic Ovarian Syndrom)
- استرس
- رژیم غذایی
- سیگار

### عوامل خطر

#### سابقه فAMILI

دیابت نوع ۲ یک بیماری فAMILI است و استدلال‌های متقاعد کننده‌ای در حمایت از این موضوع وجود دارد. ارتباط ژنتیک با دیابت نوع ۲ نسبت به ارتباط آن با دیابت نوع ۱

## چاقی

ارتباط بین چاقی و دیابت نوع ۲ به علت بسیاری از فاکتورهای هتروژن، پیچیده و گیج کننده است. با این وجود مطالعات مختلف نشان داده‌اند که چاقی در پاتوژنز دیابت نوع ۲ نقش دارد. به طور کلی پذیرفته شده که چاقی قطعاً مسؤول ظاهر شدن بیماری در افرادی است که از لحاظ ژنتیکی مستعد هستند. سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۸۰ بیان کرد، چاقی، قوی‌ترین ریسک فاکتور دیابت نوع ۲ است [۲۰]. در میان افرادی که چاق نیستند علی‌رغم این که والدین دیابتی دارند شیوع دیابت نسبت به افرادی که چاق هستند کمتر است. چاقی‌های مرکزی و چاقی‌های قسمت بالای بدن با خطر بروز دیابت نوع ۲ همراه است. چاقی‌های مرکزی هم‌چنین با شیوع بالای بیماری‌های عروق کرونری، هیپرانسولینمی، هیپرتریگلیسریدمی، هیپرکلسترولمی، فشار خون و اختلالات هورمون‌های جنسی همراه است [۲۱-۲۲]. هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین یک شاخه از اختلالات مربوط به چاقی می‌باشد. هر چند چاقی یک ویژگی بیماران دیابتی نوع ۲ می‌باشد اما هم‌چنین به عنوان ریسک فاکتور پیشرفت دیابت محسوب می‌شود [۲۳-۲۴].

پروتئین‌های بسیاری در پاتوژنز چاقی دخالت دارند، در میان آن‌ها لپتین نقش مرکزی را بازی می‌کند. لپتین یک پروتئین ۱۴۶ اسید آمینه‌ای بوده و توسط ژن چاقی کدبندی شده و توسط آدیپوسیت‌ها بیان می‌شود و هر چه میزان چربی در سلول بیشتر باشد، میزان لپتین بیشتری ساخته می‌شود. لپتین می‌تواند باعث از بین بردن ساختمان چربی‌ها توسط دو مکانیسم گردد، که شامل: تنظیم آنزیم‌های سازنده اسیدهای چرب و کاهش اشتها [۲۵-۲۶] است.

زمانی که عملکرد لپتین کشف شد، محققان تصور کردند که لپتین می‌تواند در درمان چاقی به کار رود. متأسفانه این مطلب تنها در موارد نادری که توسط نقص در لپتین و یا اختلال در تولید آن ایجاد شده، صادق بود. برای اکثر افراد چاق لپتین و تولید آن نرمال است. در حقیقت، به دلیل این که تولید لپتین با افزایش چربی‌ها افزایش می‌یابد، اکثر افراد چاق دارای سطوح بالای لپتین هستند، اما نمی‌تواند باعث ایجاد پاسخ‌های مورد انتظار شود. این پدیده مقاومت به لپتین

قوی‌تر می‌باشد. عوامل ژنتیکی نقش مهمی در بروز دیابت نوع ۲ دارند، با این که هنوز بسیاری از ژن‌های زمینه‌ساز ابتلا به دیابت شناخته نشده است ولی مشخص است که این بیماری پلی‌ژنیک و چند عاملی می‌باشد. لکوس‌های ژنتیکی متنوعی در استعداد ابتلا به این بیماری نقش دارند. فاکتورهای محیطی (نظیر تغذیه و فعالیت فیزیکی) نیز در بروز فنوتیپی آن مؤثر هستند [۱۷، ۱۳]. میزان بروز همزمان دیابت نوع ۲ در دو قلوهای یکسان بین ۷۰ تا ۹۰ درصد است و اگر یکی از آن‌ها مبتلا به دیابت باشد احتمال درگیری دیگری ۵۰٪ می‌باشد. افرادی که یکی از والدین آن‌ها مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به دیابت قرار دارند هم‌چنین در میان افراد چاق با والدین دیابتی شیوع دیابت نوع ۲ نسبت به افرادی که والدین دیابتی ندارند، بالاتر است. اگر هر یک از والدین مبتلا به دیابت نوع ۲ باشند، خطر بروز بیماری در فرزندان ۲۰٪ است و اگر هر دو والدین مبتلا باشند خطر بروز بیماری به ۴۰٪ می‌رسد [۱۸-۱۹]. مقاومت به انسولین که به صورت کاهش مصرف گلوکز در عضلات اسکلتی نمایان می‌شود در بسیاری از خویشاوندان درجه اول غیر دیابتی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود دارد. با این حال تعریف ناهنجاری‌های ژنتیکی دیابت نوع ۲ هنوز مشکل است. چون نقص ژنتیک ترشح یا عملکرد انسولین ممکن است تا زمانی که یک عامل محیطی یا یک نقص ژنتیکی دیگر نظیر چاقی به آن اضافه نشده باشد، آشکار نگردد. تشخیص افرادی که در مولکول‌های مختلف مسؤول عمل انسولین، دچار موتاسیون شده‌اند (مثل گیرنده انسولین و آنزیم‌های مسؤول هموستاز گلوکز) به تعیین نقاط کلیدی عملکرد انسولین کمک کرده است. با این حال، بروز موتانسین در مولکول‌های مسؤول ترشح انسولین در اکثر افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ دیده نشده است. بر خلاف دیابت نوع ۱، ۳۸٪ خواهر و برادر و ۳۳٪ اولاد افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، مبتلا به دیابت هستند و یا تست تحمل گلوکز مختل دارند [۱۳]. در این مطالعه، شیوع دیابت در افرادی که پدر دیابتی داشتند ۲۸/۱٪ و در افرادی که مادر دیابتی داشتند ۲۲/۱٪، و در افرادی که خواهر و برادر دیابتی داشتند ۲۹/۱٪ گزارش شد [۱۶].

گزارش کرده اند که WHR اهمیت بیشتری از چاقی ژنرالیزه در شیوع اختلال عدم تحمل گلوکز دارد [۳۱-۳۲]. قوی‌تر بودن ارتباط نشانگرهای توزیع چربی بدنی با شیوع دیابت نوع ۲ از اندکس توده بدنی می‌تواند به این صورت توضیح داده شود که کاهش وزن در شروع دیابت می‌تواند باعث کاهش نمایه توده بدن I شده ولی بر روی توزیع چربی مرکزی، اثری ندارد [۳۳].

#### سن

شیوع دیابت در افراد بالای ۶۵ سال از ۸/۹ تا ۱۶/۶٪ تخمین زده شده [۳۴]. به طوری که در یک مطالعه شیوع دیابت در افراد ۳۰ تا ۳۹ سال ۳/۵٪ و شیوع آن در افراد ۷۰ تا ۷۹ سال ۱۰/۴٪ بود و این بدان علت است که با افزایش سن فرد دچار کاهش فعالیت فیزیکی و افزایش وزن می‌شود و این افزایش وزن سبب ذخیره چربی در اطراف شکم و بالای بدن خصوصاً در زنان بعد از یائسگی می‌شود. فعالیت کمتر و افزایش وزن، باعث کاهش فعالیت انسولین بدن شده و مقاومت به انسولین ایجاد می‌گردد [۳۵]. مطالعه‌ای در کانادا نشان داد که شیوع دیابت در کسانی که سن بالای ۶۵ سال دارند ۳ برابر کسانی است که سن ۶۵-۳۵ سال دارند [۳۶]. با افزایش سن، کاهش کنترل متابولیسم دیده می‌شود. افراد مسن سالم در انجام تست تحمل گلوکز سطح گلوکز بالاتری دارند. یک مطالعه نشان داد که ۳۵٪ از افراد ۶۵-۷۹ سال مبتلا به دیابت هستند [۳۷]. در مطالعه ما نیز میانگین سن افراد دیابتی  $47/3 \pm 13/2$  سال بود که با افزایش سن، شیوع دیابت افزایش یافت [۱۶].

#### نژاد

شیوع دیابت در میان گروه‌های نژادی به طور قابل توجهی متفاوت است. بالاترین شیوع در قبائل پیما در آریزونا گزارش شده است که تقریباً ۳۵٪ افراد مبتلا به دیابت هستند [۳۸]. تغییر در شیوه زندگی، نحوه تغذیه و فعالیت فیزیکی کمتر می‌تواند در پیدایش دیابت نقش داشته باشد. افراد با نژاد امریکایی، آسیایی، در خطر افزایش پیشرفت دیابت هستند و خطر دیابت در این گروه‌ها ۲ تا ۶ برابر بیشتر از کانادایی‌ها و قفقازی‌ها می‌باشد. بومیان امریکائی یک افزایش ۳۰٪ در شیوع دیابت دارند در حالی که این میزان در امریکایی‌های اروپایی به

نامیده می‌شود. در یک مطالعه میزان لپتین در افراد چاق دیابتی بیش از افراد چاق غیر دیابتی بود و یک رابطه مستقیم بین میزان لپتین خون و نمایه توده بدن I دیده شد، همچنین در این مطالعه یک ارتباط معکوس بین میزان هورمون لپتین و انسولین در افراد دیابتی چاق وجود داشت در حالی که در گروه چاق غیر دیابتی این رابطه مستقیم بود [۲۵].

تغییرات شیوه زندگی مربوط به چاقی، رفتارهای تغذیه‌ای و فعالیت فیزیکی نقش اصلی را در پیشگیری و درمان دیابت نوع ۲ بازی می‌کند. مطالعات مقطعی در چندین گروه قومی‌نشان دادند که شیوع دیابت در میان افراد غیر فعال ۲ تا ۳ برابر بیشتر از افراد فعال است. چندین مطالعه آینده‌نگر نشان دادند که حتی فعالیت فیزیکی متوسط می‌تواند سبب کاهش دیابت شود. چاقی و کاهش فعالیت هر دو سبب افزایش مقاومت به انسولین می‌شود و مقاومت به انسولین یک فاکتور مشخص پیشرفت دیابت نوع ۲ می‌باشد. تعداد زیادی از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان دادند که چاقی و شیوه زندگی ساکن به طور وابسته در پیشرفت دیابت نقش دارند. ایجاد دیابت در افرادی که نمایه توده بدن زیر  $21 \text{ Kg/m}^2$  دارند کمتر است [۲۶-۲۷].

در یک مطالعه پس از ۱۴ سال پی‌گیری دیده شد ریسک تجمعی ایجاد دیابت نوع ۲ در خانم‌های چاق ۳۰ تا ۵۵ ساله بیش از ۴۰ برابر خانم‌های لاغر (نمایه توده بدنی بیش از  $22 \text{ Kg/m}^2$ ) است [۲۸]. در مطالعه دیگری تخمین زده شد که در صورتی که بیماران دارای نمایه توده بدنی کمتر از ۲۵ بودند ۶۴٪ آقایان و ۷۷٪ خانم‌های دیابتی نوع ۲ می‌توانستند از دیابت پیشگیری کنند [۲۹]. با این که خطر ایجاد دیابت نوع ۲ با افزایش اندکس توده بدنی افزایش می‌یابد ولی این ارتباط با سایر فاکتورها شامل مدت چاقی، توزیع چربی بدنی، نژاد، سابقه فامیلی دیابت و چاقی، کاهش وزن ناشی از دیابت و شاید سرعت رشد جنینی و اوایل تولد پیچیده‌تر می‌شود [۲۰]. مطالعات مقطعی و طولی نشان داده‌اند که توزیع چربی بدنی یک ریسک فاکتور دیابت نوع ۲ غیر وابسته به چاقی ژنرالیزه و در بسیاری از موارد توزیع چربی مهم‌تر است [۳۱-۳۰]. در مطالعات اپیدمیولوژیکال مقطعی که از نسبت دور کمر به هیپ (WHR) در بررسی توزیع چربی استفاده شده،

۵٪ کاهش می‌یابد. اگر چه محیط یک عامل مؤثر در پیشرفت دیابت است ولی در گروه‌های نژادی شیوع دیابت متفاوت است و فاکتورهایی چون چاقی، عدم فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی در بروز دیابت دخالت دارد. مطالعه‌ای نشان داد که ژاپنی‌های آمریکا، آسیایی‌های مهاجر به اروپا و مکزیکی آمریکایی‌ها خطر بالایی برای دیابت دارند. در تمام اقلیت‌های نژادی به جز بومی‌های آلاسکا شیوع دیابت نوع دو، ۲ تا ۳ برابر اشخاص سفید پوست می‌باشد. بیشتر مطالعات نشان داد که افزایش شیوع نفروپاتی در سیاه‌پوستان می‌تواند ۶ برابر نسبت به سفیدپوستان باشد. رتینوپاتی، میزان‌های بالاتری در سیاه‌پوستان، اسپانیایی‌ها، بومی‌های آمریکا، نسبت به سفیدپوستان دارد. آمپوتاسیون اندام تحتانی در سیاه‌پوستان بیشتر از سفیدپوستان دیده می‌شود و سرخپوستان آمریکایی ۳/۷ برابر سفیدپوستان دچار آمپوتاسیون می‌شوند. مورثاتی‌های ناشی از دیابت در اقلیت‌های نژادی بیشتر از اشخاص سفید پوست می‌باشد و این میزان در حال افزایش است [۳۹].

#### دیابت بارداری

در دوران بارداری مقدار محصولات انسولین از پانکراس زنان باردار به طور نرمال افزایش می‌یابد و این به علت ترشح هورمون‌های جفتی در طول دوران بارداری است که باعث شده انسولین نرمال بدن برای کنترل قند خون با مشکل مواجه شود و نیاز به انسولین بیشتری برای مقابله با این هورمون‌ها باشد. اگر بدن یک زن قادر به تولید انسولین کافی نباشد سبب افزایش قند خون در ماه‌های بعدی بارداری می‌شود [۴۰-۴۱]. خانم‌هایی که مبتلا به دیابت بارداری هستند، با احتمال ۵۰٪ در ۲۰ سال آینده دچار دیابت آشکار خواهند شد [۴۲]. که در صورت شدت بیشتر دیابت بارداری، نیاز به انسولین جهت درمان بوده و سن کمتر بارداری در زمان تشخیص دیابت، این خطر را افزایش می‌دهد [۴۳]. اگر هیپرگلیسمی ناشتا در بارداری آشکار شود، تمایل ایجاد دیابت پس از بارداری افزایش می‌یابد. برای مثال خانم‌هایی که میزان گلوکز ناشتای آن‌ها ۱۰۵-۱۲۰ mg/dl باشد ۴۳٪ دچار دیابت آشکار خواهند شد و وقتی گلوکز پلاسمای ناشتای آن‌ها از ۱۲۰ mg/dl فراتر رود ۸۶٪ زنان دچار دیابت آشکار خواهند شد. همچنین محققین نتیجه گرفته‌اند که درمان با انسولین

در هنگام بارداری به ویژه پیش از هفته ۲۴ شاخص قدرتمندی برای پیشگویی تداوم دیابت پس از بارداری است [۴۲]. به علاوه اگر در پی‌گیری بعد از زایمان تست تحمل گلوکز مختل باشد بالاترین ریسک ایجاد دیابت نوع ۲ وجود دارد. در یک مطالعه بر روی خانم‌های با سابقه قبلی دیابت بارداری شیوع دیابت نوع ۲، ۱۰٪ در سال اول و ۴۷٪ در ۵ سال بعد بود [۴۴-۴۵]. مروری بر روی بررسی‌های شیوع دیابت نوع ۲ بعد از دیابت بارداری، پیشنهاد کننده این مطلب است که میزان دیابت بارداری در ۱۵ سال ۴۰٪ می‌باشد. مهمترین فاکتورها در ایجاد دیابت نوع ۲ بعد از دیابت بارداری نمایه توده بدن I، شدت دیابت بارداری: تست تحمل گلوکز مختل بعد از زایمان و مدت دیابت بارداری هستند [۴۶-۴۷]. با وجودی که به نظر می‌رسد بعد از زایمان، سطح گلوکز به میزان طبیعی باز می‌گردد و تنها درجه‌ای از عدم حساسیت به انسولین باقی می‌ماند، علت ایجاد دیابت نوع ۲ در این افراد این است که خانم‌های دارای دیابت بارداری دچار نارسایی پانکراس بوده و اغلب آن‌ها با بالا رفتن سن یک افزایش وزن را تجربه می‌کنند. بررسی این خانم‌ها، کمبود انسولین در فاز اول همراه با درجات متفاوتی از عدم حساسیت به انسولین را نشان می‌دهد [۴۵-۴۴].

#### فشار خون

مشخص شده است که هیپرتانسیون یک همراه دیابت در میان‌سالی، یک ریسک فاکتور برای عوارض عروقی دیابت می‌باشد. وجود فشار خون می‌تواند یک نشانگر پاتوژن دیابت نوع ۲ بر طبق فرضیه Common Soil باشد [۴۸-۴۹]. فشار خون بالا می‌تواند یک نشانه زودرس مقاومت انسولین به علت چاقی مرکزی باشد. یک فرضیه فرعی این است که بالا رفتن فشار خون یک مارکر اختلال عملکرد اندو تلیال است، که آن نیز یک ریسک فاکتور مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲ و بیماری عروقی است [۵۰-۵۲]. فشار خون در ۷۰٪ بیماران دیابتی دیده می‌شود و خطر پیشرفت دیابت در افراد با فشار خون ۲ برابر بیشتر می‌باشد. چاقی، فشار خون و دیابت به طور وسیعی با یکدیگر همراهی می‌کنند، به عبارت دیگر بیش از ۷۰٪ افراد دیابتی مبتلا به فشار خون هستند و بیماری‌های قلبی-عروقی در ۷۵٪ دیابتی‌ها به دنبال فشار خون ایجاد

می‌شود. به خوبی مشخص نشده که چند سال قبل از شروع دیابت فشار خون افزایش پیدا می‌کند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که حتی در محدوده طبیعی فشار خون، افراد پره دیابتیک دارای فشار خون بالاتری طی ۳ تا ۱۶ سال قبل از تشخیص دیابت در مقایسه با افرادی که غیردیابتی هستند [۵۳]. بسیاری از بیماران با شروع تازه دیابت نوع ۲ دارای شواهدی از عوارض دیابت مانند رتینوپاتی، نفروپاتی و بیماری کاردیواسکولار در هنگام تشخیص هستند [۵۴]. فشار خون بالا یک ریسک فاکتور برای عوارض دیابت بوده و وجود آن قبل از شروع دیابت می‌تواند شیوع بالای بیماری‌های قلبی-عروقی در زمان تشخیص دیابت را توضیح دهد. بنابراین فشار خون بالا قبل از شروع دیابت نوع ۲، یک هدف بالقوه در پیشگیری اولیه از عوارض دیابت است [۵۵].

بررسی بر روی فشار خون قبل از شروع دیابت نوع ۲ محدود به پیگیری‌های کوتاه مدت بوده [۵۳] و کمبود اطلاعات در مورد ریسک فاکتورهای تغییرات فشار خون در افراد پره دیابتیک وجود دارد [۵۶]. به نظر می‌رسد که نمایه توده بدن I یک فاکتور هشدار دهنده برای فشار خون بالا و خطر بعدی ایجاد دیابت نوع ۲ باشد. در یک مطالعه نشان داده شده که فشار خون طی ۲۰ تا ۲۵ سال قبل از پیدایش دیابت نوع ۲ و در میان‌سال‌ها بالا می‌رود. فشار خون بالاتر در شرایط پره‌دیابتیک می‌تواند باعث ایجاد بیماری عروقی در زمان تشخیص دیابت نوع ۲ گردد [۵۵]. تقریباً همه مطالعات نشان داده‌اند که سديم کل بدن در افراد دیابتی ۱۰٪ بیشتر از افراد غیردیابتی می‌باشد. که این افزایش سديم سبب جذب فعال کتون و قند در کلیه می‌شود. فشار خون با هیپرانسولینمی در افراد چاق دیابتی و غیردیابتی ارتباط دارد و در افراد با فشار خون اولیه، کاهش کلیرانس متابولیک انسولین دیده می‌شود که سبب کاهش پاسخ بافتی به انسولین و خطر هیپرانسولینمی می‌شود. مطالعات بالینی گذشته نگر نشان داده‌اند که ارتباط واضح بین مقاومت انسولین و فشار خون در بیماران دیابتی وجود دارد. چندین گزارش نشان داد که بیماران با مقاومت انسولین و یا دیابت استعداد بیشتری برای ابتلا به فشار خون دارند [۵۶].

#### وزن هنگام تولد

یکی از فاکتورهای محیطی که جدیداً توجه بسیاری به آن شده است ارتباط بین رشد داخل رحمی و ایجاد دیابت، چاقی و بسیاری از ریسک فاکتورهای قلبی و عروقی است [۵۸-۵۷]. نوزادانی که در هنگام تولد کوچک و یا لاغر هستند دارای یک اختلال نسبی تحمل گلوکز و متعاقب آن افزایش شیوع دیابت نوع ۲ می‌باشند که این اختلال به نقص در عملکرد پانکراس [۶۰-۵۹] و حساسیت به انسولین [۶۲-۶۱] نسبت داده می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک چندی [۶۴-۶۳] پیشنهاد کرده‌اند، خانم‌ها و آقایانی که دارای وزن کم هنگام تولد هستند در افزایش خطر دیابت نوع ۲ و دیگر پیامدها در بزرگسالی هستند. مشاهدات اولیه از یک مطالعه پیگیری نشان داد شیوع IGT و دیابت نوع ۲ در سن ۶۴ سالگی با وزن هنگام تولد رابطه معکوس دارد [۶۵]. مشابه همین نتایج اخیراً در بچه‌ها و بالغین جوان دیده شده است [۶۷-۶۶]. شواهد پیشنهاد کننده این است که فرزندان مادران دیابتی در خطر بیشتر ابتلا به دیابت هستند، که احتمالاً به علت اثر دیابت مادری بر روی جنین است [۶۹-۶۸]. از آن جایی که دیابت بارداری باعث ایجاد ماکروزومی می‌شود [۷۰] یک ارتباط خطی بین وزن بالای هنگام تولد و خطر ایجاد دیابت می‌توان انتظار داشت. این یافته‌ها نشان دهنده اهمیت پاتوفیزیولوژی تغذیه قبل از تولد و سایر فاکتورهای محیطی داخل رحمی و خطر ایجاد دیابت نوع ۲ در جمعیت‌های مختلف است. در مطالعه‌ای که در تایوان بر روی بچه‌های سنین ۶ تا ۱۸ سال انجام گرفت Odds ratios (۹۵٪ CI) برای دیابت نوع ۲ بعد از تعدیل سن، جنس، نمایه توده بدن، سابقه فامیلی دیابت، شرایط اجتماعی-اقتصادی در مقایسه با گروه شاهد (وزن هنگام تولد ۳۰۰۰ تا ۳۴۹۹ گرم) برای بچه‌های دارای وزن پایین هنگام تولد (کمتر از ۲۵۰۰ گرم) ۲/۹۱، و برای بچه‌های دارای وزن بالای هنگام تولد (بیش از ۴۰۰۰ گرم) ۱/۷۸ بود. خطر ایجاد دیابت در گروه با وزن هنگام تولد بالا حتی بعد از تعدیل دیابت بارداری ۶۴٪ بالاتر بود. بیماران دیابتی نوع ۲ که دارای وزن بالای هنگام تولد بودند دارای نمایه توده بدن و فشار خون دیاستولیک بالاتر و سابقه فامیلی بیشتری در مقایسه با بیماران دیابتی با وزن پایین هنگام تولد بودند [۷۱]. در یک مطالعه وزن هنگام تولد (بعد از تعدیل سن بارداری و

دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی - عروقی قرار دارند، اگر چه ممکن است هیچگاه معیارهای تشخیص دیابت در آن‌ها ایجاد نشود [۱۳].

#### سندرم تخمدان پلی کیستیک

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال اندوکراین شایع است که خانم‌های در سنین باروری را درگیر می‌کند و با عدم تخمک‌گذاری و هیپراندروژنیسم مشخص می‌شود. اتیولوژی آن هنوز ناشناخته است. مطالعات بسیاری پیشنهاد کرده‌اند که مقاومت به انسولین یک نقش مهم در پاتوژنز این سندرم ایفا می‌کند. در یک مطالعه نشان داده شد که خانم‌های دارای سندرم تخمدان پلی کیستیک دارای مقاومت به انسولین غیر وابسته به چاقی هستند [۷۹] و مقاومت به انسولین یک ریسک فاکتور مهم برای ایجاد دیابت محسوب می‌شود [۸۰]. به عنوان یک پیامد مقاومت به انسولین خانم‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک اغلب دارای اختلالاتی در متابولیسم گلوکز و لیپید بوده و خطر ایجاد دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی - عروقی با گذشت زمان افزایش پیدا می‌کند. علاوه بر مقاومت به انسولین نشان داده شده که برخی از این افراد دارای تغییر در عملکرد سلول‌های بتا نیز هستند و هر دو اختلال (مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا) ریسک فاکتورهای اصلی ایجاد دیابت نوع ۲ می‌باشند. مطالعات طولانی مدت با ارزیابی سیستم انسولین و گلوکز در خانم‌های دارای سندرم تخمدان پلی کیستیک، بروز بالاتر عدم تحمل گلوکز را نشان داده‌اند. به نظر می‌رسد خطر عدم تحمل گلوکز در افراد دارای سندرم تخمدان پلی کیستیک تقریباً ۵ تا ۱۰ برابر بیشتر از افراد سالم باشد و مشخص شده که مربوط به یک گروه نژادی خاص نمی‌باشد. علاوه بر این گزارش شده که شروع عدم تحمل گلوکز در سندرم تخمدان پلی کیستیک در سنین پایین‌تری از افراد سالم (تقریباً در دهه سوم و چهارم عمر) رخ می‌دهد. به هر حال دیگر ریسک فاکتورها شامل چاقی و سابقه فامیلی مثبت دیابت نوع ۲ و هیپراندروژنیسم می‌توانند در افزایش خطر دیابت نوع ۲ در سندرم تخمدان پلی کیستیک دخیل باشند [۸۱-۸۲]. تخمین زده می‌شود که ۵۰-۳۵٪ زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تست تحمل گلوکز مختل

جنس) دارای ارتباط معکوسی با خطر ایجاد دیابت بود، در این مطالعه چاقی در بزرگسالی مهم‌ترین ریسک فاکتور ایجاد دیابت نوع ۲ در اوایل میانسالی بود [۷۲]. وزن پایین هنگام تولد اغلب با تسریع رشد بعد از تولد همراه است و این می‌تواند در خطر ایجاد دیابت در میانسالی مهم باشد. مشخص شده است که چاقی در دوران کودکی آسیب‌رسان‌تر از چاقی ایجاد شده در بزرگسالی است [۷۳]. اما در همه مطالعات این چنین نبوده [۷۴-۷۵]. هم‌چنین شواهدی وجود دارد که لاغری در دوران کودکی باعث ایجاد کاهش حساسیت به انسولین در سال‌های بعدی می‌گردد [۷۶-۷۷]. به طور کلی مطالعات کمی در مورد بررسی اثر رشد قبل از تولد و چاقی دوران کودکی تا بزرگسالی بر روی حساسیت به انسولین و خطر ایجاد دیابت نوع ۲ وجود دارد [۷۲].

#### اختلال تحمل گلوکز

اختلال تحمل گلوکز واژه اختلال تحمل گلوکز (IGT) در سال ۱۹۷۹ به وسیله National Diabetes Data Group (NDDG) و کرایتریای تشخیصی به عنوان بخشی از طبقه بندی Scheme و کرایتریای سازمان بهداشت جهانی تطبیق یافت. IGT (Impaired glucose tolerance) یک تست تشخیصی جدید است که به وسیله "کمیته تخصصی تشخیص و طبقه‌بندی دیابت قندی" تعریف شده است و تعریف آن عبارت است از سطح گلوکز پلازما بین  $11/1 \text{ mmol/L}$  -  $7/8 \text{ mmol/L}$  (۲۰۰-۱۴۰ mg/dl)، دو ساعت پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز خوراکی. IGT به عنوان ریسک فاکتور دیابت در آینده مطرح می‌باشد. تقریباً در همه کسانی که به طرف دیابت نوع ۲ پیشرفت می‌کنند شرایطی وجود دارد که پره دیابتیک نامیده می‌شود که در این شرایط میزان قند خون از حد طبیعی بالاتر ولی زیر مقداری است که برای تعریف دیابت مطرح است (بین ۱۲۶-۱۰۰) و اختلال تست تحمل گلوکز (Impaired glucose tolerance) به طور تیپیک با هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود و یک مرحله قبل از مرحله دیابت نوع ۲ می‌باشد [۴۴]. و افراد با تست تحمل گلوکز مختل بدون تغییر شیوه زندگی ظرف ۱۰ سال به سمت دیابت نوع ۲ پیشرفت می‌کنند [۷۸]. افراد مبتلا به IFG یا IGT در معرض خطر قابل توجهی برای ابتلا به

دارند و تا سن ۳۰ سالگی مبتلا به دیابت خواهند شد [۸۳-۸۴]. در یک مطالعه شیوع عدم تحمل گلوکز در خانم‌های دارای سندرم تخمدان پلی کیستیک ۳۱/۱٪ و شیوع دیابت ۷/۵٪ بود. یافته‌های این مطالعه پیشنهاد کننده این مطلب است که سندرم تخمدان پلی کیستیک ممکن است ریسک فاکتور مهمتری از نژاد و قومیت برای عدم تحمل گلوکز در خانم‌های جوان باشد [۸۱].

#### رژیم غذایی

با این که چاقی و کمبود فعالیت فیزیکی ریسک فاکتورهای مهم ایجاد دیابت نوع ۲ هستند [۸۵-۸۶]. اما شواهدی وجود دارد که پیشنهاد می‌کند فاکتورهای تغذیه‌ای نقش مهمی در ایجاد دیابت دارند [۸۷]. مطالعات بر روی حیوانات نشان داده است که نوع چربی رژیم غذایی بر حساسیت به انسولین با تغییر ترکیب اسیدهای چرب غشایی اثر می‌گذارد و مصرف مقادیر زیاد چربی‌های غیراشباع ممکن است باعث بهبود انتقال پیام انسولین با افزایش انعطاف غشا شود [۸۸]. با توجه به این مکانیسم نسبت اسیدهای چرب غیراشباع در لیپیدهای غشای عضلات اسکلتی دارای ارتباط مثبتی با حساسیت به انسولین در انسان است [۸۹]. مطالعات چندی بر روی هیپرانسولینمی و هیپرگلیسمی پیشنهاد کننده یک ارتباط زیان‌آور توسط اسیدهای چرب اشباع و اثر مفید چربی‌های غیراشباع است [۹۰-۹۱]. در کنار استعداد ژنتیکی فاکتورهای محیطی و رفتاری مانند شیوه زندگی کم تحرک و مصرف بیش از حد مواد غذایی توام با چاقی نیز در ایجاد دیابت نوع ۲ دخیل هستند [۹۲] در یک بررسی هیچ ارتباطی بین ترکیبات غذایی و ایجاد دیابت نوع ۲ در یک پیگیری ۲۵ ساله دیده نشد [۹۳]. در مطالعه دیگری یک ارتباط معکوس بین ایجاد دیابت و مصرف چربی گیاهی یافت شد [۹۴]. در مطالعه دیگری یک ارتباط معکوس بین ایجاد دیابت و مصرف فیبر غلات یافت شد ولی این ارتباط در مورد مصرف کلی کربوهیدرات و چربی صادق نبود [۹۵]. مطالعات مقطعی نشان داده‌اند که مصرف چربی‌های اشباع همراه با مقادیر بالاتر گلوکز پلاسمای ناشتا می‌باشد [۹۶]. مطالعات مداخله‌ای نیز نشان داده‌اند که رژیم دارای کربوهیدرات و چربی‌های غیراشباع بالا باعث بهبود حساسیت به انسولین و

مصرف گلوکز می‌شود [۹۷]. هم‌چنین بررسی دیگری نشان داد مصرف چربی‌های اشباع همراه با افزایش خطر دیابت نوع ۲ بوده اما این ارتباط وابسته به نمایه توده بدن I است. هم‌چنین در این مطالعه مصرف زیاد گوشت باعث افزایش خطر دیابت نوع ۲ شد [۹۸]. به هر حال هنوز در باره نقش رژیم غذایی در ایجاد عدم تحمل گلوکز اختلاف نظر وجود دارد [۹۹-۱۰۰].

#### استرس

استرس یک علت بالقوه برای هیپرگلیسمی مزمن است. نشان داده شده که استرس دارای اثرات زیادی بر وضعیت متابولیک است. استرس باعث تحریک ترشح هورمون‌های مختلفی شده که می‌توانند باعث افزایش سطح گلوکز خون گردند. افزایش هورمون‌های استرس مانند کاتکولامین‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها و هورمون رشد باعث مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز و اختلال ترشح انسولین می‌شود [۱۰۱]. گلوکوکورتیکوئیدها هم‌چنین باعث افزایش تولید گلوکز کبدی با تحریک گلوکونئوژنز می‌شوند [۱۰۲]. مقاومت به انسولین و افزایش تولید گلوکز کبدی که توسط گلوکوکورتیکوئیدها ایجاد می‌شود منجر به افزایش انسولین می‌گردد و افزایش سطوح انسولین پلازما به وسیله اثر مهارى گلوکوکورتیکوئیدها بر ترشح انسولین از سلول‌های بتا تقلیل می‌یابد [۱۰۳-۱۰۴].

با وجودی که مطالعات بر روی انسان در مورد نقش استرس در شروع و ادامه دیابت نوع ۲ اندک هستند، مطالعات حیوانی بسیاری از این فرضیه حمایت می‌کنند [۱۰۵]. پیشنهاد شده که فعالیت محور آدرنال-هیپوفیز-هیپوتالاموس و سیستم سمپاتیک مرکزی در ایجاد اختلالات اندوکراین مانند چاقی و دیابت نوع ۲ دخیل است. از این‌رو استرس روانی باعث مقاومت به انسولین از طریق مسیر سایکواندوکراین می‌شود [۱۰۶-۱۰۷]. زمان زیادی است که فرضیه ارتباط بین افسردگی و خطر ایجاد دیابت مطرح شده است. اخیراً دو مطالعه آینده‌نگر اطلاعات جدیدی در مورد این ارتباط بدست آورده‌اند. در این دو مطالعه افزایش تقریباً دو برابر در خطر ایجاد دیابت نوع ۲ در افراد دارای سابقه افسردگی مازور یا افراد دارای علایم افسردگی دیده شد



[۱۰۸-۱۰۹]، هر دو مطالعه نشان می‌دهد افسردگی می‌تواند مقدم بر شروع دیابت باشد و احتمالاً یک نقش مهم در ایجاد این بیماری ایفا می‌کند. افسردگی همراه با افزایش فعالیت سیستم سمپاتوآدرنال است به طوری که اندازه‌گیری نوراپی نفرین، دوپامین و آدرنالین در مایع مغزی- نخاعی، پلاسما یا ادرار این افراد بیشتر است [۱۱۰-۱۱۱]. که منجر به اختلال تحمل گلوکز و افزایش قند خون می‌شود [۱۱۲]. افسردگی هم‌چنین همراه با بهم خوردن تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال است [۱۱۳]. افزایش ترشح کورتیزول باعث کاهش مصرف گلوکز و افزایش گلوکز می‌شود [۱۱۲]. در افسردگی توانایی جذب گلوکز با افزایش این هورمون‌ها کاهش یافته که می‌تواند باعث افزایش خطر ایجاد دیابت نوع ۲ گردد [۱۰۸]. یک مطالعه بعد از ۴ سال پیگیری نشان داد که علایم افسردگی همراه با افزایش متوسط در خطر ایجاد دیابت می‌باشد [۱۱۴]. در یک مطالعه اپیدمیولوژیک بروز دیابت در میان شرکت کنندگانی که دارای بیشترین علایم افسردگی بودند بالاترین بود [۱۱۵].

#### سیگار

سیگار یک ریسک فاکتور شناخته شده بیماری‌های عروق کرونری و استروک است. هر چند که دیابت و بیماری‌های عروق کرونری دارای علل مشترک بسیاری می‌باشند ولی سیگار یک ریسک فاکتور مستند برای دیابت نوع ۲ محسوب نمی‌شود [۱۱۶-۱۱۷]. سه مطالعه آینده نگر وسیع پیشنهاد کننده این مطلب هستند که سیگار همراه با ایجاد دیابت نوع ۲ در خانم‌ها و آقایان است [۱۱۸-۱۲۰]. در یک مطالعه پس از ۱۱/۸ سال پیگیری یک ارتباط مثبت معنی‌دار بین کشیدن مداوم سیگار و دیابت پس از تعدیل سن و نمایه توده بدن I مشاهده شد [۱۱۷]. در یک مطالعه آینده نگر که ۷۷۳۵ مرد ۴۰ تا ۵۹ ساله به مدت ۱۶/۸ سال پیگیری شدند. مصرف سیگار همراه با ارتباط واضحی با خطر دیابت حتی بعد از تعدیل سن، نمایه توده بدن و سایر تعدیل کننده‌ها بود. اثرات مفید قطع سیگار تنها بعد از ۵ سال از قطع سیگار ظاهر شده و این خطر بعد از ۲۰ سال از قطع سیگار مانند افراد غیرسیگاری می‌شود. سیگار یک ریسک فاکتور غیر وابسته و تعدیل کننده برای دیابت نوع ۲ است. قطع سیگار همراه با

افزایش وزن و در نتیجه افزایش خطر دیابت است ولی در دراز مدت اثرات مفید قطع سیگار مهم‌تر از افزایش وزن زودرس است [۱۲۱]. یک مطالعه کوهورت نشان داد که یک ارتباط غیروابسته بین سیگار و دیابت نوع ۲ وجود دارد و خطر اختلال گلوکز ناشتا و دیابت وابسته به تعداد سیگار کشیده شده در روز و تعداد پاکت در سال است [۱۲۱]. در مطالعه‌ای بر روی ۱۲۶۶ مرد ۳۵-۵۹ سال که اختلال تست تحمل گلوکز یا دیابت نداشتند و داروی ضد فشارخون نمی‌گرفتند در طی ۴ سال پیگیری نشان داد ۸۷ مرد به سمت IGT (Relative Risk) ۱/۶۲ در مقایسه با غیر سیگاری‌ها) و ۵۴ مرد به سمت دیابت نوع ۲ (RR ۱/۰۸) پیشرفت کردند. در این مطالعه نتیجه گرفته شد که خطر اختلال تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ با افزایش تعداد سیگار در روز و تعداد پاکت در سال افزایش می‌یابد. هم‌چنین در این مطالعه مردان لاغر سیگاری در خطر بیشتری برای IGT و دیابت قرارداشتند و این نشان می‌دهد که چاقی سبب تعدیل ارتباط بین سیگار و خطر دیابت و IGT می‌شود [۱۲۲]. به طور کلی برای مشخص شدن سیگار به عنوان ریسک فاکتور دیابت نوع ۲ به مطالعات وسیع‌تر و طولانی‌تری نیاز است.

#### نتیجه‌گیری

دیابت نوع ۲ شایع‌ترین نوع دیابت بوده و شامل گروه ناهمگونی از اختلالات است که با درجات متفاوتی از مقاومت به انسولین، اختلال ترشح انسولین و افزایش تولید گلوکز کبدی مشخص می‌شود. اگرچه میزان دیابت در سراسر جهان در حال افزایش می‌باشد ولی انتظار می‌رود که سرعت این افزایش در دیابت نوع ۲ در آینده بیشتر باشد، که به دلیل افزایش شیوع چاقی و کاهش میزان فعالیت بدنی است. ابتلا به دیابت به علت ایجاد عوارض باعث تحمیل رنج و هزینه زیادی در بیمار می‌گردد، که این عوارض شامل بیماری مرحله انتهایی کلیوی، کوری و آمپوتاسیون اندام تحتانی است. افراد دارای دیابت در خطر بیشتر بیماری عروق کرونری، بیماری عروق محیطی، سکته مغزی، فشار خون بالا، چربی بالا و چاقی هستند.

عوامل ژنتیکی نقش مهمی در بروز دیابت نوع ۲ دارند به طوری که میزان بروز همزمان دیابت نوع ۲ در دو قلوهای

نوع ۲ باشد. نوزادانی که در هنگام تولد کوچک یا لاغر هستند دارای اختلال نسبی تحمل گلوکز و متعاقب آن افزایش شیوع دیابت نوع ۲ می‌باشند. اختلال تست تحمل گلوکز با هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود و یک مرحله قبل از دیابت نوع ۲ می‌باشد.

تخمین زده شده که ۳۵ تا ۵۰٪ خانم‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تست تحمل گلوکز مختل دارند و تا سن ۳۰ سالگی مبتلا به دیابت می‌شوند که می‌تواند به عنوان پیامد مقاومت به انسولین باشد. شواهدی وجود دارد که پیشنهاد می‌کند فاکتورهای تغذیه‌ای نقش مهمی در ایجاد دیابت دارند ولی هنوز در مورد نقش فاکتورهای تغذیه‌ای در ایجاد عدم تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ اختلاف نظر وجود دارد به نظر می‌رسد استرس در ایجاد مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ دخیل باشد، ولی هنوز مطالعات کافی در زمینه نقش استرس در ایجاد دیابت نوع ۲ در انسان انجام نگرفته است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که افسردگی می‌تواند باعث افزایش خطر دو برابر در ایجاد دیابت نوع ۲ گردد. همچنین مطالعات چندی نشان داده‌اند که سیگار با خطر ایجاد دیابت نوع ۲ در ارتباط است ولی هنوز نقش آن کاملاً مشخص نشده است. بنابراین می‌توان با تغییر شیوه زندگی، افزایش فعالیت بدنی، کاهش وزن، کاهش استرس‌های روحی، ترک سیگار و تغییر رژیم غذایی خطر ایجاد دیابت نوع ۲ را در افراد در معرض خطر کاهش داد و یا حداقل بروز آن را به تعویق انداخت.

یکسان ۷۰ تا ۹۰٪ بوده و افرادی که یکی از والدین آن‌ها به دیابت نوع ۲ مبتلا است در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به دیابت قرار دارند و اگر والدین هر دو به دیابت مبتلا باشند خطر بروز بیماری به ۴۰٪ می‌رسد. چاقی و کاهش فعالیت هر دو باعث مقاومت به انسولین می‌شوند و مقاومت به انسولین یک فاکتور مشخص در ایجاد دیابت نوع ۲ می‌باشد. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که توزیع چربی بدنی به عنوان یک عامل خطر دیابت نوع ۲ در بسیاری از موارد مهم‌تر از چاقی ژنرالیزه است.

با افزایش سن شیوع دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد که علت آن می‌تواند فعالیت کمتر و افزایش وزن با بالا رفتن سن باشد که باعث مقاومت به انسولین می‌گردد. نژاد نیز یک عامل خطر برای دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود چرا که شیوع دیابت نوع ۲ در گروه‌های نژادی متفاوت است. میزان بروز دیابت در افراد آفریقایی - آمریکایی، آمریکایی - اسپانیولی و بومیان آمریکا ۲ برابر سفید پوستان غیر اسپانیولی است. خانم‌هایی که مبتلا به دیابت بارداری هستند با احتمال ۵۰٪ در ۲۰ سال آینده دچار دیابت آشکار خواهند شد. بررسی این خانم‌ها کمبود انسولین در فاز اول همراه با درجات متفاوتی از عدم حساسیت به انسولین را نشان می‌دهد. خطر پیشرفت دیابت در بیماران با فشار خون بیشتر می‌باشد و فشار خون می‌تواند یک نشانه زودرس مقاومت به انسولین به علت چاقی مرکزی باشد. وزن کم هنگام تولد نیز می‌تواند یک عامل خطر در پیدایش دیابت

## References

- [1] Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care*. 2001; 24(11): 1936-40.
- [2] Geiss LS. Diabetes Surveillance, 1999. Centers for Disease Control and Prevention. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 1999.
- [3] 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.
- [4] DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1999; 131(4): 281-303.
- [5] Larijani F, Zahedi F, Aghakhani Sh. Epidemiology of Diabetes Mellitus in Iran. *Shiraz E-Medical Journal*. 2003; 4(4).

- [6] Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association. [PMID: 9539999] *Diabetes Care*. 1998; 21: 296-309.
- [7] National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995; 429-56. NIH publication no. 95-1468.
- [8] National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995; 349-400. NIH publication no. 95-1468.
- [9] Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1994; 121(12): 912-8.
- [10] National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995; 339-48. NIH publication no. 95-1468.
- [11] National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995; 401-28. NIH publication no. 95-1468.
- [12] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. [PMID: 9742976] *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
- [13] Alvin C. Powers, *Diabetes Mellitus*. Harrison's, Principles of Internal Medicine 15th ed, Hauser, longo, *Jamson*, vol2: pp: 2109-38.
- [14] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004; 27(5):1047-53.
- [15] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2005: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes care*. 1998; 21(9):1414-31.
- [۱۶] افخمی اردکانی م، وحیدی س و همکارانش، بررسی شاخص‌های اپیدمیولوژیک بیماری دیابت بزرگسالان در گروه سنی ۳۰ سال و بالاتر شهری استان یزد در سال ۱۳۷۷. مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد، سال نهم، شماره اول، بهار ۱۳۸۰، صفحات: ۲۲-۲۷.
- [17] JC Levy, Aetiology A, Hitman G, Type 2 diabetes Prediction and Prevention vol 1, New York, Wiley, 1999; pp: 3-17.
- [18] Type 2 Diabetes and Maternal Family history: an impact beyond slow glucose removal rate and fasting hyperglycemia in low risk individuals: Results from 22.5 years of followup of healthy non diabetic men ;*Diabetes care* vol 23, Issue 9 1255-1259; copyright 2000 by American Diabetes Association.
- [19] Epidemiology of type 2 Diabetes Mellitus; Peter H. Bennett; *Diabetes Mellitus: A Fundamental and clinical text* Ed2. Derek Leroit, Simeon I. Taylor, Jerrold M. Olefsky. 2000 by LIPPINCOTT Williams and Wilkins.

- [20] Kopelman PG, Obesity A. Hitman G. Type 2 diabetes Prediction and Prevention vol 11, New York, Wiley, 1999; pp: 3-17.
- [21] Pinhas –Hamielo, DolandL, Daniel S. increas incidence of NIDDM among adolesents, J Pediator, 128: 608-15.
- [22] Signal R, Rich Edwards J, Colditz G, Solomon C, Willett W, Speizer F, Manson J. Walking coparad with vigorous ;physical activity and risk factor of type 2 diabete in women; *JAMA* 282: 1433-39.
- [23] The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment Judith Korner and Louis J. Aronne J. Clin. Invest. 2003; 111: 565-70.
- [24] The central role of SOCS-3 in integrating the neuro-immunoendocrine interface Christoph J. Auernhammer and Shlomo Melmed. *J Clin Invest*, 2001; 108: 1735-40 10.1172.
- [۲۵] محیطی اردکانی م، افخمی اردکانی م، صدقی ه. مقایسه سطح خونی هورمون لپتین در بیماران چاق دیابتی و غیردیابتی، مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید صدوقی یزد، سال دوازدهم، شماره دوم، تابستان ۱۳۸۳، صفحه: ۹.
- [26] DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance A multifaceted syndrom responsible for NIDDM, obesity, hypertention, dyslipidemia, and athrosclortic cardiovascular disease. *Diabetes care*. 1991; 14(3): 173-94.
- [27] Haffner SM, Stern MP, Mitchell BD, Hazuda HP, Patterson JK. Incidence of type II diabetes in Mexican –American predicted by fasting iunsulin and glucose level, obesity, and body-fat distribution. *Diabetes*. 1990; 39(3): 283-8.
- [28] Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol*, 1990; 132(3): 501-13.
- [29] Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willette WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinincal diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994; 17(9): 961-9.
- [30] Haffner SM, Stern MP, Mitchell BD, Hazuda HP, Patterson JK. Incidence of type II diabetes in Mexican American predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body- fat distribution. *Diabetes*. 1990; 39(3): 283-8.
- [31] McKeigue PM, Pierpoint T, Ferries JE, Marmot MG. Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinaemia to body fat pattern in south Asians and Europeans. *Diabetologia*. 1992; 35(8): 787-91.
- [32] Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF charles MA, Nelson RG, Howard BV, et al. Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes. *Am J Clin Nutr*, 1991; 53(6Suppl): 1577-85.
- [33] Hodge AM, Dowse GK, Gareeboo H, Tuomilehto J, Alberti KG, Zimmet PZ. Incidence increasing prevalence, predictors of change in obesity and fat distribution over 5 years in the rapidly developing population of Mauritius. *Int Jobes Relat Metab Disord*, 1996; 20(2):137-46.
- [34] Wilson PW, Anderson KM, Kannel WB. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham Study. *Am J Med*, 1986; 80(5A): 3-9.
- [35] Navaye L, Kimiagar M, Azizi F. Prevalence of diabetes mellitus and IGT in Islamshahr;a

- comparison between OGTT and screening efficacy to diagnose glucose metabolism disorder. *Pajouhesh dar Pezeshki*. 1997; 21(1): 85-96.
- [36] Choi BC, Shi F. Risk Factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey. *Diabetologia*. 2001; 44(10): 1221-31.
- [37] Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Incidence, prevalence, and mortality of diabetes in a large population. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. *Diabetes Care*, 1999; 22(5): 773-8.
- [38] Olefsky JM, Kruszynska YT. Type 2 diabetes mellitus: etiology, pathogenesis and natural history. In De Groot LJ, Jameson JL. Endocrinology. Philadelphia, W.B Saunders, 2001; pp: 776-97.
- [39] Rewers M, Mamman RF. Risk factors for Non-Insulin Diabetes Mellitus: in Diabetes in American National Diabetes Data Group ED, BethesdaMD, National institud of health; 1995; 179-220.
- [40] Lernmark A. Type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus: etiology, pathogenesis, and natural history. In Degroot (eds) JL. Jameson JL. Endocrinology Philadelphia, WB Saunders, 2001; pp: 763-75.
- [41] Dabelea D, Hanson RL, Bennet PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of Type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia*. 1998; 41(8): 904-10.
- [42] Gunningham FG, Gant N, Leveno KC Gilstrap L, C Hauth J, D Wenstrom K. Williams Obstetrics. 21st ed. USA. McGraw. Hill. 2001; pp: 1359-81.
- [43] Position Statement . Standard of medical care in diabetes. *Diabetes care*. 2004; 27(supp1): 15-34.
- [44] Buchanan TA. Symposium :Prevention of diabetes by reducing secretory demands on beta-cells. Program and abstracts of 61st scientific sessions of the American Diabetes Association; June 22-26; Philadelphia, Pennsylvania. 2001;.
- [45] Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Protection from type 2 diabetes persists in the TRIPOD cohort eight months after stopping troglitazone .Program and abstracts of the 61st scientific sessions of the American Diabetes Association; 2001; Philadelphia, Pennsylvania. *Diabetes* 2001; 50(suppl 2):ABSTRACT 327.
- [46] Kim CM, Newton KH, Knopp R. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1862-8.
- [47] Position Statement. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27:88-90.
- [48] Stern MP: Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995; 44: 369-74.
- [49] Schiekofer S, Balletshofer B, Andrassy M, Bierhaus A, Nawroth PP. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost*, 2000; 26(5): 503-11.
- [50] Playford D, Watts GF. Endothelial dysfunction, insulin resistance and diabetes: exploring the web of causality. *Aust N Z J Med*, 1999; 29(4): 523-34.
- [51] Tooke JE, Goh KL: Vascular function in type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: the case for

- intrinsic endotheiopathy. *Diabet Med*, 1999; 16(9): 710-5.
- [52] Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48(9): 1856-62.
- [53] McPhillips JB, Barrett-Connor E, Wingard DL. Cardiovascular disease risk factors prior to the diagnosis of impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus in a community of older adults. *Am J Epidemiol* 1990; 131(3): 443-53.
- [54] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991; 34: 877-90.
- [55] Hill Golden S, Wang NY, Klag MA, Meoni LL, Brancati F. Blood Pressure in Young Adulthood and the Risk of Type 2 Diabetes in Middle Age. *Diabetes Care*, 2003; 26(4): 1110-5.
- [56] Paffenbarger RS Jr, Wing AL. Chronic disease in former college students. XII. Early precursors of adult-onset diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1973; 97(5): 314-23.
- [57] Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*, 1991; 303(6809): 1019-22.
- [58] Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia(syndrom x):relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993; 36(1): 62-7.
- [59] Cook JT, Levy JC, Page RC, Shaw JA, Hattersley AT, Turner RC. Association of low birth weight with beta cell function in the adult first degree relatives of non- insulin dependent diabetes subjects. *BMJ*, 1993; 306(6873): 302-6.
- [60] Phillips DI, Hirst S, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Fetal growth and insulin secretion in adult life. *Diabetologia*. 1994; 37(6): 592-6.
- [61] Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia*. 1994; 37(2): 150-4.
- [62] Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ*, 1996; 312(7028): 406-10.
- [63] McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*, 1994; 308(6934): 942-5.
- [64] Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med*, 1999; 130(4pt1): 278-84.
- [65] Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*, 1991; 303(6809): 1019-22.
- [66] Yajnik CS, Fall CH, Vaidya U, Pandit AN, Bavdekar A, Bhat DS, et al. Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children. *Diabet Med*, 1995; 12(4): 330-6.
- [67] Whincup PH, Cook DG, Adshad F, Taylor SJ, Walker M, Papacosta O, et al. Childhood size is more strongly related than size at birth to

- glucose and insulin level in 10-11-year-old children. *Diabetologia*. 1997; 40(3): 319-26.
- [68] Mohamed N, Dooley J: Gestational diabetes and subsequent development of NIDDM in aboriginal women of northwestern Ontario. *Int J Circumpolar Health*, 1998; 57 (1):355-8.
- [69] Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 1995; 18(5): 611-7.
- [70] Breschi MC, Seghieri G, Bartolomei G, Gironi A, Baldi S, Ferrannini E. Relation of birthweight to maternal plasma glucose and insulin concentrations during normal pregnancy. *Diabetologia*. 1993; 36(12): 1315-21.
- [71] Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin RS, Lin CC, Chiang CC, Chuang LM. Low Birth Weight and High Birth Weight Infants Are Both at an Increased Risk to Have Type 2 Diabetes Among Schoolchildren in Taiwan. *Diabetes care*. 2003; 26: 343-8.
- [72] Hypponen E, Power C, Smith GD. Prenatal growth, BMI, and risk of type 2 diabetes by early midlife. *Diabetes care*. 2003; 26(9): 2512-7.
- [73] Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ*, 1998; 317(7154): 319.
- [74] Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001; 108: 712-8.
- [75] Abraham S, Collins G, Nordsieck M. Relationship of childhood weight status to morbidity in adults. *HSMHA Health Rep*, 1971; 86(3): 273-84.
- [76] Wright CM, Parker L, Lamont D, Craft AW. Implications of childhood obesity for adult health: findings from thousand families cohort study. *BMJ*, 2001; 323(7324): 1280-4.
- [77] Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia*. 2002; 45(3): 342-8.
- [78] Richard F, Hamman 52. Epidemiology of type 2 Diabetes Mellitus; Derek Leroith, Simeon I. Taylor, Jerrold M. Olefsky, Diabetes Mellitus : A Fundamental and clinical Test. 3rd ed, Lippincott Williams and Wilkins. 2003; pp: 785-96.
- [79] Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance ,independent of obesity, in polycystic ovary syndrom. *Diabetes*. 1989; 38(9): 1165-74.
- [80] Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*, 1990; 113(12): 909-15.
- [81] De Leo V, Musacchio MC, Morgante G, La Marca A, Petraglia F. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Minerva Ginecol*. 2004; 56(1): 53-62.
- [82] Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2001; 28(1): 99-109.

- [83] Pelusi B, Gambineri A, Pasquali R. Type 2 diabetes and polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2004; 56(1): 41-51.
- [84] Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84(1): 165-9.
- [85] Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*, 1994; 17(9): 961-9.
- [86] Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*, 1999; 282(15): 1433-9.
- [87] Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of type II diabetes: the role of fat and carbohydrate. *Diabetologia*, 2001; 44(7): 805-17.
- [88] Storlien LH, Baur LA, Kriketos AD, Pan DA, Cooney GJ, Jenkins AB, et al. Dietary fats and insulin action. *Diabetologia*. 1996; 39(6): 621-31.
- [89] Vessby B, Tengblad S, Lithell H. Insulin sensitivity is related to the fatty acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70-year-old men. *Diabetologia*. 1994; 37(10): 1044-50.
- [90] Feskens EJ, Loeber JG, Kromhout D. Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol*, 1994; 140(4): 350-60.
- [91] Feskens EJ, Virtanen SM, Rasanen L, Tuomilehto J, Stengard J, Pekkanen J, et al. Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care*. 1995; 18(8): 1104-12.
- [92] Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414(6865): 782-7.
- [93] Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol*, 1989; 130(6): 1101-8.
- [94] Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am J Clin Nutr*, 1992; 55(5): 1018-23.
- [95] Feskens EJ, Kromhout D. Habitual dietary intake and glucose intolerance in euglycaemic men: the Zutphen Study. *Int J Epidemiol*, 1990; 19(4): 953-9.
- [96] Trevisan M, Krogh V, Freudenheim J, Blake A, Muti P, Panico S, et al. Consumption of olive oil, butter, and vegetable oils and coronary heart disease risk factors. The Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. *JAMA*, 1990; 263(5): 688-92.
- [97] Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Pinillos MD, Gomez P, Paz-Rojas E, Montilla P, et al. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia*. 2001; 44(11): 2038-43.
- [98] van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 Diabetes in men. *Diabetes Care*. 2002; 25(3): 417-24.
- [99] Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in



- preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20(4): 537-44.
- [100] American Diabetes Association: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002; 25(Suppl 1):50-60.
- [101] Delaunay F, Khan A, Cintra A, Davani B, Ling ZC, Andersson A, et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest*, 1997; 100(8): 2094-8.
- [102] McMahon MJ, Gerich R. Rizza Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev*, 1988; 4: 17-30.
- [103] Dinneen, S., A. Alzaid, J. Miles, and R. Rizza Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J Clin Invest*, 1993; 91: 2283-90.
- [104] Plat L, Byrne MM, Sturis J, Polonsky KS, Mockel J, Fery F, et al. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am J Physiol*, 1996; 270(1pt1): 36-42 .
- [105] Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1992; 15(10): 1413-22.
- [106] Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med*, 2000; 247(2): 188-97.
- [107] Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 1999; 16(5): 373-83.
- [108] Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care*. 1996;19(10): 1097-102.
- [109] Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care*, 1999; 22(7): 1071-6.
- [110] Roy A, Pickar D, De Jong J, Karoum F, Linnoila M. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma, and urine. Relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1988; 45(9): 849-57.
- [111] Maes M, Vandewoude M, Schotte C, Martin M, Blockx P. Positive relationship between the catecholaminergic turnover and the DST results in depression. *Psychol Med*, 1990; 20(3): 493-9.
- [112] Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN: Stress and diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1992; 15(10): 1413-22.
- [113] Kathol RG, Jaeckle RS, Lopez JF, Meller WH. Pathophysiology of HSA axis abnormalities in patients with major depression: an update. *Am J Psychiatry*, 1989; 146(3): 311-7.
- [114] Arroyo C, Hu FB, Ryan LM, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. Depressive Symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004; 27(11): 129-33.
- [115] Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM, Stafford RS, Fortmann SP. Symptoms of depression as a risk factor for incidence diabetes: finding from the National Health and Nutrition Examination

- Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *Am J Epidemiol*, 2003; 158(5): 416-23.
- [116] Jarrett RJ, Shipley MJ. Type-2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus cardiovascular disease putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia*. 1988; 31(10): 737-40.
- [117] Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle-aged British men. *BMJ*, 1995; 310(6979): 560-4.
- [118] Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ*, 1995; 310(6979): 555-9.
- [119] Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Replication and extension in a Japanese cohort of male employees. *Am J Epidemiol*, 1997; 145(2): 103-9.
- [120] Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health*, 1993; 83(2): 211-4.
- [121] Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ, British Regional Heart Study. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2001; 24(9): 1590-5.
- [122] Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle aged Japanese men. *Ann Intern Med*, 2000; 133(3): 183-91.