



جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

حدوث التهاب المري الجَزْري عند مرضى الداء
السكري

**Incidence of reflux esophagitis in
diabetic patients**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الباطنة

برئاسة أ.د. رائد أبو حرب

بإشراف م.د. ميلاد نعمة

إعداد

د. محمد هشام الصواف

الفهرس

القسم النظري

-مقدمة عن العلاقة بين الجزر المعدي المريئي و الداء السكري

الجزر المعدي المريئي (GERD)

- التعريف
- الوبائيات
- التظاهرات السريرية
- الموجودات التنظيرية والنسجية و الشعاعية
- التشخيص و التشخيص التفريقي
- التقييم الإضافي(مقدمة-تصنيف التهاب المري
- الجزري-مراقبة باهاء المري-اختبار المعاوقة
- المريئية)
- الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب المري
- الجزري(آليات الجزر-تأثير البدانة على الجزر
- المعدي المريئي)
- تدبير الجزر المعدي المريئي(تعديل نمط الحياة-العلاجات الدوائية)

الداء السكري (Diabetes Mellitus)

- تصنيف الداء السكري (نمط أول-نمط ثاني-أنماط أخرى-.....)
- أعراض الداء السكري
- الفحوص المخبرية في الداء السكري
- التشخيص
- تدبير الداء السكري

القسم العملي

- أهمية البحث و خلفيته
- هدف البحث
- المواد و الطرق و مكان الدراسة
- النتائج
- ملخص النتائج
- المناقشة و المقارنة مع الدراسات العالمية
- التوصيات

المراجع و المصادر

مقدمة عن العلاقة بين الجزر المعدي المريئي و الداء السكري:

يتميز الجزر المعدي المريئي بوجود أذية في المخاطية المريئية أو أعراض سريرية قلبية و ذلك بسبب الجزر المرضي لمحتويات المعدة إلى المري(1). وتشمل الأعراض القلبية كلاً من الحرق الفؤادي و الإرتجاع الحمضي و الألم الصدري غير القلبي. بينما تشمل الإختلاطات القلبية كلاً من التهاب المري الجزري و تضيق المري ومري باريت وسرطان المري الغدي .

يعتقد أن العديد من العوامل تساهم في حدوث الجزر المعدي المريئي و هي(2)، (3) :

- اضطراب المعصرة المريئية السفلية .
- زيادة افراز الحمض المعدي.
- ازدياد الضغط داخل البطن.

و على الرغم من ذلك لا يزال فهمنا لهذا الاضطراب (الجزر المعدي المريئي) غير كامل.

إن معدل حدوث التهاب المري الجزري في ازدياد في السنوات القليلة الماضية في الشرق الأوسط(4, 5) و حالياً يعتبر من أشيع الأمراض المزمنة في الغرب، ويعتبر معدل حدوثه في اليابان منخفضاً بالمقارنة مع الغرب إلا أنه في ازدياد بسبب اتباع الحمية الغربية لدى اليابانيين و التنامي المتسارع لمجموعة الكبار بالسن في اليابان إضافة الى انخفاض معدلات الخمج بالملوية البوابية لديهم(6).

يكتسب الجزر المعدي المريئي أهميته ليس فقط بسبب تأثيره على نمط حياة المريض بل أيضاً بسبب التكلفة المادية الكبيرة التي تقع على عاتق القطاع الصحي من أجل علاجه.

يعتبر الداء السكري أحد أهم الأمراض الاستقلابية حيث يتميز بارتفاع في سكر الدم بسبب خلل في افراز الأنسولين أو خلل في عمله أو كلاهما(7). يعاني

الكثير من مرضى الداء السكري من أعراض هضمية عادةً ما تعزى إلى اعتلال الأعصاب السكري وخاصة اعتلال الأعصاب الذاتي⁽⁸⁾ إلا أن الآلية الإمراضية لهذه الأعراض ما تزال غير مفهومة جيداً.

نُشر في إحدى الدراسات بأن الخلل الوظيفي للمري يحدث بشكل متواتر لدى مرضى اعتلال الأعصاب السكري الذاتي⁽⁹⁾، وأن هناك تأخراً بالعبور المريئي لدى 35% من مرضى الداء السكري⁽¹⁰⁾.

في إحدى الدراسات التي قامت بدراسة تأثير ارتفاع سكر الدم لدى المرضى السكريين على حركية الأنبوب الهضمي تبين أن ارتفاع سكر الدم يؤثر على حركية المري و على عدد مرات حدوث ارتخاء عابر في المعصرة المريئية السفلية (TLESR) وذلك بالمقارنة مع الشواهد الذين كان لديهم سكر دم طبيعي⁽¹¹⁾.

مما سبق يتضح أنه يمكن اعتبار الداء السكري مؤهب لتطور الجزر المعدي المريئي (GERD) وذلك عن طرق آليتين مقترحتين و هما:

1. اعتلال الاعصاب السكري وخاصةً الذاتي.
2. ارتفاع سكر الدم أو التبدل السريع في تركيزه بالمصل: الذي يمكن أن يؤثر بشكل مباشر على حركة المري و على المعصرة المريئية السفلية. معظم الدراسات تقترح الآلية الأولى بينما الآلية الثانية لم تدرس جيداً.

• اعتلال الأعصاب السكري الذاتي:

يصنف اعتلال الأعصاب السكري الذاتي إلى سريري وذلك في حال وجود أعراض سريرية، أو تحت سريري في حال عدم وجودها. يصيب اعتلال الاعصاب السكري الذاتي الكثير من أجهزة الجسم بما فيها الجهاز القلبي الوعائي و الهضمي وغيرها ويؤدي إلى طيف واسع من الأعراض، منها خلل حركية المري، بطء إفراغ المعدة، الإسهال، الإمساك، عدم استمساك البراز و الجدول التالي يوضح ذلك:

Clinical manifestations of diabetic autonomic neuropathy

System	Symptoms
Cardiovascular	■ Sinus tachycardia ■ Postural tachycardia ■ Bradycardia, fixed heart rate (more advanced disease) ■ Systolic and diastolic dysfunction ■ Decreased exercise tolerance ■ Orthostatic hypotension with supine (nocturnal) hypertension ■ Cardiac denervation syndrome ■ Intraoperative and perioperative cardiovascular instability
Gastrointestinal	■ Esophageal dysmotility ■ Gastroparesis ■ Diarrhea ■ Constipation ■ Fecal incontinence
Genitourinary	■ Erectile dysfunction ■ Retrograde ejaculation ■ Neurogenic bladder and cystopathy ■ Female sexual dysfunction (eg, loss of vaginal lubrication)
Sudomotor and vasomotor	■ Anhidrosis ■ Hyperhidrosis ■ Heat intolerance ■ Gustatory sweating ■ Dry skin ■ Decreased thermoregulation ■ Altered blood flow ■ Impaired vasomotion ■ Edema
Pupillary	■ Pupillomotor function impairment (eg, decreased diameter of dark adapted pupil) ■ Pseudo Argyll-Robertson pupil
Metabolic	■ Hypoglycemia unawareness ■ Hypoglycemia unresponsiveness (delayed epinephrine secretion, reduced glucagon secretion)
Other	■ Sleep apnea ■ Anxiety/depression

توصي الجمعية الأمريكية للسكري بإجراء مسح لاعتلال الأعصاب السكري الذاتي مباشرة عند تشخيص الداء السكري من النمط الثاني، وبعد خمس سنوات من تشخيص الداء السكري من النمط الأول(12).

بحثت العديد من الدراسات تأثير اعتلال الأعصاب السكري الذاتي عند المرضى السكريين على تطور الجزر المعدي المريئي لديهم لمعرفة فيما إذا كانت هي الآلية المسؤولة عنه أم أنه هنالك آليات أخرى. من هذه الدراسات:

1. دراسة (Antwi)⁽⁸⁾ 2003 التي كان الهدف الأول منها تحليل الموجودات التنظيرية للمري ومقارنتها مع الأعراض السريرية المريئية مثل الحرق الفؤادي وكان الهدف الآخر هو معرفة فيما إذا كان اعتلال الأعصاب السكري الذاتي له ارتباط بتطور الجزر المعدي المريئي لدى المرضى السكريين، حيث تم فحص 54 مريض سكري (15 مريض نمط أول_39 مريض نمط ثاني) 28 ذكر و 26 أنثى وكان متوسط أعمار المرضى 55.4 سنة ومدة الإصابة بالسكري لديهم تتجاوز 3 سنوات. تم سؤال جميع المرضى عن أعراض الجزر المعدي المريئي وذلك من خلال استبيان خاص لهذه الغاية وبعد ذلك تم إجراء تنظير هضمي علوي صباحي بعد الامتناع عن الطعام ليلاً وذلك للكشف عن وجود التهاب مري جزري حسب تصنيف لوس أنجلوس. تم تشخيص اعتلال الأعصاب السكري الذاتي لدى المرضى بمساعدة المنعكسات الذاتية القلبية الوعائية (مناورة فالسالفا_ التنفس العميق_هبوط الضغط الانتصابي المحرّض بالوقوف) ومقارنة هذه المناورات مع تغيرات سرعة القلب. كان هنالك 22 مريض سكري (40.7%) لديه التهاب مري جزري ومن هؤلاء المرضى كان هنالك 10 مريض (45%) لديهم أعراض للجزر المعدي المريئي. كان هنالك 29 مريض لديه اعتلال أعصاب ذاتي

16 مريض (55%) منهم كان لديه التهاب مري جزري و18 (62%) كان لديهم أعراض جزرية. كان هنالك 25 مريض سكري ليس لديهم اعتلال أعصاب ذاتي 6 مرضى منهم فقط (24%) لديهم التهاب مري جزري، كان هنالك فارق هام احصائياً حيث كانت ($p < 0.05$). تبين من هذه الدراسة وجود علاقة بين اعتلال الأعصاب السكري الذاتي و التهاب المري الجزري، أي أن الداء السكري يمكن أن يؤهب لتطور الجزر المعدي المريئي وذلك بسبب اعتلال الاعصاب الذاتي.

II. دراسة (Lee)⁽¹³⁾ 2011 التي أجريت في كوريا حيث تم جمع 119 مريض سكري من النمط الثاني بعد أن تم أخذ الموافقة المستنيرة منهم.

تم إجراء تخطيط عضلات كهربائي لجميع المرضى لمعرفة من لديه اعتلال أعصاب سكري محيطي، كما تم استجواب المرضى لمعرفة ما اذا كان لديهم أعراض جزر معدي مريئي نموذجية، وتم إجراء تنظير هضمي علوي لهم لمعرفة من لديه التهاب مري جزري ودرجته حسب تصنيف لوس أنجلوس .

في النهاية تم اعتماد 95 مريض فقط من المرضى السابقين وتم تقسيمهم إلى مجموعتين وفقاً لوجود اعتلال أعصاب محيطي.

كان متوسط أعمار المرضى 59.3 سنة. وكان التهاب المري الجزري أكثر انتشاراً لدى المجموعة المصابة باعتلال أعصاب محيطي (31.5% مقابل 10.5%، $P = 0.022$). تبين من هذه الدراسة أيضاً أن اعتلال الأعصاب السكري المحيطي هو عامل خطر مستقل للإصابة بالتهاب المري الجزري.

III. دراسة (Ha)⁽¹⁴⁾ 2016 التي أجريت في كوريا أيضاً حيث كان الهدف منها معرفة مدى انتشار الجزر المعدي المريئي عند المرضى السكريين من النمط الثاني وفيما اذا كان اعتلال الأعصاب السكري المحيطي والذاتي هما عاملا خطر للجزر

المعدي المريئي. تم جمع 258 مريض سكري نمط (2) و 184 شاهد لمقارنة انتشار الجزر المعدي المريئي بينهما، تم إجراء فحص سريري و فحوصات مخبرية و تنظير هضمي علوي لجميع المرضى واستُخدم تصنيف لوس أنجلوس لتحديد درجة التهاب المري الجزري، كما تم الرجوع إلى سجلات وسوابق المرضى السكريين نمط (2) بما فيها اختلاطات السكري طويلة الأمد مثل اعتلال الأعصاب المحيطي و الذاتي.

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين انتشار GERD لدى المرضى السكريين نمط (2) وانتشاره لدى الشواهد (32.6% مقابل 35.9%، $P=0.266$) كما لم يكن هناك فرق هام إحصائياً بين حدوث التهاب المري الجزري بين مرضى الداء السكري نمط (2) المختلطين وغير المختلطين وخاصة اعتلال الاعصاب المحيطي و الذاتي. تبين من هذه الدراسة أنه لا ترابط بين السكري نمط (2) والجزر المعدي المريئي ، وأن اعتلال الأعصاب الذاتي ليس عامل خطر للجزر المعدي المريئي.

نلاحظ مما سبق أن معظم الدراسات تقترح أن اعتلال الأعصاب السكري المحيطي أو الذاتي هو سبب الترابط بين السكري و الجزر المعدي المريئي ولكن القليل من الدراسات مثل دراسة (Ha) السابقة تُبين أن اعتلال الأعصاب السكري الذاتي و المحيطي ليس عاملاً مؤهباً للجزر المعدي المريئي.

• ارتفاع سكر الدم أو التبدل السريع في تركيزه بالمصل:

هو أحد الآليات التي اقترحت للترابط بين الداء السكري و الجزر المعدي المريئي في فترة سابقة حيث يمكن لسكر الدم المرتفع أو التبدل السريع في تركيز سكر الدم الذي يحدث بشكل كبير عند المرضى السكريين وخاصة المعالجين بالأنسولين أن يؤثر على حركية المري وعلى المعصرة المريئية السفلية وزيادة إمكانية حدوث نوب ارتخاء عابر فيها الأمر الذي يمكن أن يؤهب لتطور الجزر المعدي المريئي.

إن الدراسات حول هذه الآلية قليلة جداً ومنها دراسة (Rayner)⁽¹¹⁾ 2001 والتي درست تأثير تغير تركيز سكر الدم عند المرضى السكريين و عند الأصحاء على حركية الجهاز الهضمي وخاصةً القسم العلوي منه. لم يعد لهذه الآلية أهمية كبيرة حالياً ولا يوجد دراسات حولها باستثناء الدراسة السابقة. وتبقى الآلية الأولى هي الأهم.

الجزر المعدي المريئي (GERD)

التعريف:

تعتبر بعض درجات الجزر فيزيولوجية⁽¹⁵⁾. حيث يحدث الجزر الفيزيولوجي بعد تناول الطعام، ولفترة قصيرة، و يكون غير عرضي، ونادراً ما يحدث أثناء النوم. يترافق الجزر المرضي مع أعراض أو أذية في مخاطية المري، وغالباً ما يكون هناك جزر ليلي. وبشكل عام، يُشك بالجزر المعدي المريئي عند المرضى الذين لديهم أعراض جزرية أو اختلالات مريئية لذلك ليس من الضروري أن يكون لديهم التهاب مريئي. نطلق وصف التهاب المري الجزري عند المرضى الذين لديهم أعراض جزر معدي مريئي مع التهاب مريئي يُكشف بالتنظير الهضمي العلوي. لا يوجد هناك اتفاق واضح على تعريف الجزر النموذجي بسبب الطيف الواسع للتظاهرات والحالات التي يمكن أن تشارك في حدوثه. ويعرف تصنيف مونتريال الجزر المعدي المريئي على أنه حالة تتطور عندما تسبب محتويات المعدة القالسة إلى المري أعراضاً مزعجة و/ أو اختلالات مريئية⁽¹⁾.

الوبائيات:

إن التقدير الوبائي لانتشار الجزر المعدي المريئي محدود لأنه مبني على افتراض أن الحرق الفؤادي و/ أو الارتجاع هما المشعران الوحيدان للمرض⁽¹⁶⁾،⁽¹⁷⁾، إلا أنه هناك مرضى لديهم علامات مؤكدة للجزر المعدي المريئي مثل (التهاب المري الجزري- مري باريت) دون أن يكون هناك حرق

فؤادي⁽¹⁸⁾. إن نسبة انتشار الجزر المعدي المريئي تتراوح بين 10 إلى 20 % في الغرب و أقل من 5% في آسيا ،بينما نسبة حدوثه في الغرب حوالي 1000/5 شخص سنوياً،وذلك وفقاً لمراجعة إحصائية منهجية شملت 15 دراسة وبائية بمعايير صارمة⁽¹⁹⁾.

التظاهرات السريرية:

إن الأعراض الأكثر شيوعاً هي الحرق الفؤادي ،الارتجاع،عسرة البلع.كما ذكرت عدة أعراض خارج مريئية مثل التشنج القصبي ،التهاب الحنجرة،السعال المزمن.و يمكن أن تحدث اختلاطات ناتجة عن الجزر المعدي المريئي حتى في حال غياب الأعراض النموذجية.

الحرق الفؤادي: و هو عبارة عن شعور حارق خلف القص⁽¹⁾.

الارتجاع: وهو عبارة عن شعور المحتويات المعدية القالسة عبر المري والإحساس بها حتى منطقة البلعوم السفلي⁽¹⁾ وعادةً ما يرتجع المرضى المحتويات الحامضية للمعدة مختلطة مع بقايا صغيرة لطعام غير مهضوم.

عسرة البلع:شائعة في سياق الحرق الفؤادي طويل الأمد وغالباً ما تكون بسبب التهاب المري الجزري و يمكن أن تكون بسبب تضيق مريئي⁽²⁰⁾.

هناك أعراض أخرى للجزر المعدي المريئي أقل شيوعاً مثل : الألم الصدري ،زيادة إفراز اللعاب ،الإحساس بجسم أجنبي بلعومي،البلع المؤلم،الغثيان.

الألم الصدري : قد يشابه الألم الصدري المرافق للجزر المعدي المريئي الألم الخناقي حيث يكون هذا الألم إما عاصراً أو حارقاً ويتوضع خلف القص وينتشر إلى الظهر، الرقبة ، الفك السفلي أو الذراعين ، ويستمر من دقائق إلى ساعات ، ويزول تلقائياً أو بواسطة مضادات الحموضة. ويحدث الألم الصدري عادة بعد الوجبات،عند الصحو من النوم ، كما يمكن أن يثار بالشدة العاطفية⁽¹⁵⁾. لا يمكن اعتبار الألم الصدري مشعراً لتشخيص الجزر المعدي المريئي⁽²¹⁾.

زيادة إفراز اللعاب: هو عرض غير اعتيادي حيث يمتلئ فم المريض باللعاب ، ويُفَرَز حوالي 10 ملل من اللعاب في الدقيقة كاستجابة للجزر المعدي المريئي.

البلع المؤلم : هو عرض غير اعتيادي للجزر المعدي المريئي ، ولكنه عادةً ما يكون بسبب قرحة مريئية.

الغثيان : هو عرض نادر للجزر المعدي المريئي ولكن يجب أن يوضع في الحسبان لدى المرضى الذين يعانون من غثيان غير مفسر، حيث ذكر في أحد التقارير زوال الغثيان بعد إعطاء علاج للجزر المعدي المريئي لدى عشرة مرضى عانوا من غثيان معند قبل تلقيهم لهذا العلاج(22).

موجودات التنظير الهضمي العلوي : إن موجودات التنظير الهضمي العلوي متغيرة ، حيث يمكن أن يكون التنظير طبيعياً عند مرضى الجزر المعدي المريئي أو يمكن أن يكون هناك التهاب مري جزري بدرجات متفاوتة. إن شدة ومدة الأعراض لا تتناسب بالضرورة مع شدة التهاب المري الجزري.

هنالك عدة تصنيفات لدرجة التهاب المري الجزري و التصنيف المستخدم حالياً هو تصنيف لوس أنجلوس وهو عدة درجات:

درجة A: تقرح مخاطي واحد أو أكثر بطول 5 ملم على الأكثر.

درجة B: تقرح مخاطي واحد على الأقل يتجاوز 5 ملم دون أن تتلاقى التقرحات.

درجة C: تقرحات متلاقية ولكن تشمل أقل من 75% من محيط اللمعة.

درجة D: تقرحات متلاقية تشمل أكثر من 75% من محيط اللمعة.

نسيجياً: تبين من خلال النظر إلى الأدب الطبي أنه حوالي ثلثي المرضى الذين يعانون من أعراض جزرية مع موجودات تنظيرية طبيعية لديهم دليل نسيجي لأذية مريئية استجابت للعلاج بمثبطات إفراز الحمض المعدي(23). إن الموجودات النسيجية الأكثر مشاهدة وثباتاً هي توسع الفراغات بين الخلوية

المشاهدة بواسطة المجهر الالكتروني .تمثل الموجودات النسيجية الطفيفة الملاحظة في الجزر المعدي المريئي الإمكانية التجددية للظهارة المريئية بعد التخرب الخلوي الناتج عن التعرض للحمض المعدي. تحرض الأذية الخلوية التكاثر الخلوي حيث تتسمك الطبقة القاعدية للظهارة المريئية وتتطاول الحليمات المخاطية المريئية⁽²⁴⁾. إن الموجودات النسيجية الأخرى تتضمن وجود العدلات والحمضات ، توسع الأوعية الوعائية في حليلة الصفيحة الخاصة ، خلايا شائكة شاحبة متوسعة (بالونية). تعتبر جميع الموجودات السابقة غير نوعية للجزر المعدي المريئي.

الموجودات الشعاعية :

إن فحص اللقمة الباريتية ذو استخدام محدود بسبب انخفاض الحساسية عند المرضى الذين يعانون من جزر معدي مريئي خفيف ولكنه مفيد في كشف التضيق المريئي. يمكن أن نشاهد عدة تغيرات في فحص اللقمة الباريتية :

- يمكن لفحص اللقمة الباريتية أن يظهر المراحل المبكرة لالتهاب المري الجزري حيث يشاهد مظهر عقدي لمخاطية الثلث البعيد المريئي مع العديد من التشققات تتراوح بين 1 و 3 ملم.
- تظهر التقرحات السطحية والتآكلات على فحص اللقمة الباريتية كتجمعات صغيرة للباريوم في القسم البعيد للمري قرب الوصل المعدي المريئي .

التشخيص : يمكن أن يتم تشخيص الجزر المعدي المريئي عن طريق الأعراض السريرية فقط. وجد بالتحليل الإحصائي أن الاستجابة للمعالجة بمضادات مضخة البروتون ليس بمشعر تشخيصي يمكن الاعتماد عليه بالمقارنة مع قياس باهاء المري^(25, 26) ولكن بالممارسة السريرية نجد أنه ليس من الضروري أو العملي البدء بإجراء قياس لباهاء المري عند مريض يشكو من حرق فؤادي^(1, 27)

التشخيص التفريقي:

- (1) التهاب المري الخمجي
 - (2) التهاب المري المحرض دوائياً
 - (3) التهاب المري بالحمضات
 - (4) الداء القرحي
 - (5) عسر الهضم غير القرحي
 - (6) أمراض الطرق الصفراوية
 - (7) اضطرابات المري الحركية
- إن الأعراض لوحدها لا تكفي للتمييز بين الاضطرابات السابقة(28).

التقييم الإضافي:

يتم إجراء فحوص إضافية لتأكيد تشخيص الجزر المعدي المريئي وذلك عندما تكون الأعراض معقدة على المعالجة أو لكشف الاختلاطات أو عند الشك بالتشخيص للبحث عن تشخيص آخر(29).

يجب إجراء تنظير هضمي علوي مع خزعة لمرضى الجزر المعدي المريئي عند بدء الأعراض إذا كان المريض يشكو من عسرة بلع أو لتقييم المري عند عدم الاستجابة للمعالجة التجريبية بمثبطات مضخة البروتون مرتين يومياً وذلك وفقاً للجمعية الأمريكية للأمراض الهضمية(29).

تعتبر مراقبة باهاء المري من الفحوص التشخيصية الأخرى المفيدة(30) حيث تفيد في تأكيد تشخيص الجزر المعدي المريئي عند المرضى ذوي الأعراض المستمرة (سواء كانت نموذجية أو غير نموذجية) والذين لا يكون لديهم أية موجودات مرضية بالتنظير الهضمي العلوي وخاصةً إذا فشلت تجربة العلاج بمثبطات مضخة البروتون مرتين يومياً أو لمتابعة كفاية العلاج لدى المرضى الذين لديهم أعراض مستمرة.

في السياق السابق يجب إجراء مراقبة باهاء المري بعد ايقاف العلاج بال(PPI) لفترة أسبوع (31).

يستطب إجراء قياس ضغوط المري لتقييم الوظيفة الحركية للمري قبل إجراء الجراحة المضادة للجزر و لنفي اضطرابات المري الحركية كتشخيص بديل(29).

كما يستطب إجراء إيكو للطرق الصفراوية لدى المرضى الذين يشكون من غثيان أو ألم شرسوفي.

إن التصوير الظليل بالباريوم(اللقمة الباريئية) ذو استخدام طفيف إذا ما قورن بالتنظير الهضمي العلوي حيث وجد أن الدقة التشخيصية له لا تتجاوز 25% في حالة التهاب المري الطفيف و 82% في حالة التهاب المري المتوسط و 99% في حالة التهاب المري الشديد(32).

إن الألم الصدري الغير مفسر يستدعي إجراء إيكو قلب واختبار جهد قبل إجراء التقييم الهضمي.

التنظير الهضمي العلوي:

يفيد التنظير الهضمي العلوي في كشف و تدبير أمراض المري الناتجة عن الجزر المعدي المريئي و لكن استطببات إجراء التنظير الهضمي العلوي لدى مرضى الجزر المعدي المريئي ما زالت موضع خلاف. عند إجراء التنظير الهضمي العلوي يجب أخذ خزعات من أية مناطق مشتببه بها لحؤول أو عسر تصنع أو اذا كانت المخاطية طبيعية في حال الشك بالتهاب المري بالحمضات (5 خزعات على الاقل)(33).

الموجودات التنظيرية في التهاب المري:

هناك عدة تصنيفات لدرجة التهاب المري الجزري أهمها تصنيف **لوس** **انجلوس** وقد ذكرت درجاته فيما سبق وهو الأكثر استخداماً حالياً حيث يحدد

هذا التصنيف شدة التهاب المري عن طريق امتداد الاذية المخاطية وتسجل الاختلاطات (القرحات العميقة-التضييق والتندب -مري باريت-سرطان المري الغدي) بشكل منفصل.في هذا التصنيف التفرح المخاطي يشير إلى منطقة انسلاخ تحيط بها مخاطية طبيعية في ظهارة المري شائكة الخلايا مع أو بدون نتحات التهابية.

تصنيف سافاري-ميلر : يعد هذا التصنيف الأكثر انتشاراً سابقاً وله أربع درجات:

درجة 1 بقعة حمراء أو أكثر مع أو بدون نتحات.

درجة 2 آفات تقرحية نتحية في الجزء البعيد من المري يمكن أن تتلاقى دون أن تشمل كامل محيط اللمعة.

درجة 3 آفات تقرحية نتحية في الجزء البعيد من المري تشمل كامل محيط اللمعة.

درجة 4 وجود اختلاطات مزمنة مثل القرحات العميقة،التضييق والتندب ،مري باريت.

هناك عدة سلبيات تحد من استخدام هذا التصنيف مما أدى إلى تراجع عالمياً حيث أن الدرجة الأخيرة منه غير دقيقة وتشمل طيف واسع من الاختلاطات لذلك ظهرت عدة تعديلات عليه كتنقسم الدرجة الرابعة إلى عدة درجات أو اعتبار مري باريت درجة خامسة.

إن غياب الموجودات التنظيرية لا ينفي تشخيص الجزر المعدي المريئي حيث يظهر لدى بعض المرضى آفات مخاطية مريئية عند اجراء التنظير في مرحلة لاحقة(34).

تختلف الموجودات التنظيرية تبعاً لسبب الالتهاب:

-التهاب المري الخمجي يشمل غالب محيط اللمعة ويميل إلى إصابة الجزء القريب من المري ويتميز بتقرحات متعددة ونقطية عكس التهاب المري الجزري الذي تتصف تقرحاته بأنها غير منتظمة الشكل أو خطية ،متعددة ،وتصيب الجزء البعيد من المري.

-التقرحات المشاهدة في سياق التهاب المري المحرض دوائياً عادةً ما تكون وحيدة ،عميقة،تحدث في مناطق الركودة (خاصة بجانب المهماز الرغامي الذي يمثل منطقة التقاء القصبتين الهوائيتين الرئيسيتين اليمنى و اليسرى) وغالباً ما تعف عن إصابة الجزء البعيد من المري.

يسبب كل من التهاب المري المحرض دوائياً والتهاب المري الخمجي بلعاً مؤلماً بينما لا يسبب التهاب المري الجزري ذلك الا نادراً.

مراقبة باهاء المري:

يفيد هذا الاستقصاء في تأكيد تشخيص الجزر المعدي المريئي عند المرضى الذين لديهم أعراض مستمرة وليس لديهم موجودات تنظيرية تدل على أذية مخاطية خاصة إذا فشلت التجربة العلاجية ب(PPI)^(35, 36). يمكن اجراء هذا الاستقصاء عن طريق قنطرة تدخل عبر الأنف أو جهاز لاسلكي كبسولي الشكل حيث يثبت على المخاطية المريئية في القسم البعيد^(37, 38). ويجرى هذا الاستقصاء خلال 24 ساعة دون إلزام المريض بحمية محددة قبله،الا أن اطالة مدة الاستقصاء إلى 48 ساعة عند استخدام الجهاز اللاسلكي يمكن لها أن تزيد من امكانية الكشف عن الحوادث الجزرية ومقارنة وقت حصول هذه الحوادث مع وقت ظهور الأعراض لدى المريض^(39, 40).

يوقف العلاج ب(PPI) لمدة 7 أيام قبل إجراء الاستقصاء ولكن في حال استخدام الجهاز اللاسلكي يمكن إجراؤه بعد إيقاف ال(ppi) لمدة تتراوح بين يومين الى أربعة أيام ثم إعطاء(PPI) مجدداً لفترة يومين وإعادة الاستقصاء وذلك عند المرضى المعنفين على العلاج ب(PPI) لتدبيرهم بالشكل الأمثل⁽⁴¹⁾.

يتم تشخيص الحوادث الجزرية اذا وصلت درجة حموضة المري لأقل من 4 وتبعاً لمدة بقاء باهاء المري أقل من 4 نستطيع معرفة ما اذا كانت الحوادث الجزرية فيزيولوجية أو مرضية(42).

اختبار المعاوقة المريئية :

يعتمد هذا الاختبار على قياس تغيرات المقاومة (مقاسة بالأوم) للتيار الكهربائي المار عبر قنطار مدخل عن طريق الأنف و مثبت عليه زوج من الحلقات المعدنية و ذلك عند مرور البلعة على طول المري .

وتبعاً للكلام السابق فإن هذا الاختبار يستطيع اكتشاف الجزر المعدي المريئي و يستطيع تحديد فيما اذا كان جزراً سائلاً (حامضي أو غير حامضي) أو غازياً أو مختلطاً، و حالياً يعتبر الاختبار الأفضل و الأكثر حساسية لكشف الجزر المعدي المريئي بجميع أشكاله(42, 43) وذلك باجرائه مع اختبار قياس باهاء المري.

ومضان الجزر المعدي المريئي:

هو مسح ومضاني يستخدم مقادير زهيدة من النظائر المشعة للكبريت حيث تخلط مع الحليب ويطلب من المريض أن يشربها ومن ثم يتم استقبال اشارة الكبريت المشع عن طريق كامرا وجهاز كومبيوتر خاص لهذه الغاية وذلك بعد ساعة من شرب الوجبة المشعة و يفضل اجراء مسح ومضاني اخر بعد ساعة أخرى ، وفي حال حدوث اقياء قبل اجراء المسح الومضاني فإن الإجراء يلغى. يفيد هذا الومضان في تشخيص الجزر المعدي المريئي وذلك عند اكتشاف وجود الكبريت المشع في البلعوم أو المري أو الرئتين (استنشاق) كما يفيد في معرفة مدة بقاء المادة القالسة في المري.

الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب المري الجزري:

تتناسب شدة الأعراض والاصابة المخاطية للمري في الجزر المعدي المريئي مع تواتر حوادث الجزر، المدة الزمنية التي يبقى فيها الحمض المعدي في المري، القدرة الكاوية للسائل القالس.

تعكس سلامة المخاطية المريئية في الأفراد الأصحاء التوازن بين العوامل الهجومية (الحمض المعدي القالس ، درجة الحموضة ph) وبين العوامل الدفاعية (التصفية المريئية للحمض ، سلامة المخاطية المريئية من أية آفات أخرى) . يضطرب هذا التوازن لدى مرضى الجزر المعدي المريئي لأسباب متعددة.

آليات الجزر : إن انتقال العصارة المعدية من المعدة إلى المري يعد الحدث البدئي في إمراضية الجزر المعدي المريئي حيث أن الحاجز المضاد للجزر في الوصل المعدي المريئي معقد تشريحياً وفيزيولوجياً وسريع التأثير بآليات الجزر العديدة. إن الآليات الفيزيولوجية الإمراضية الثلاثة الرئيسية التي تسبب إضعاف الوصل المعدي المريئي هي :

1. **ارتخاء المعصرة المريئية السفلية العابر tLESRs:** هو ارتخاء عابر للمعصرة المريئية السفلية يحدث دون تقلصات بلعومية أو حركات تمعجية في المري و لفترة تدوم أكثر من 10 ثوان⁽⁴⁴⁾ وذلك بالمقارنة مع ارتخاء المعصرة المريئية السفلية المحرض بالبلع الذي يترافق مع تقلصت بلعومية و حركات تمعجية في المري و يدوم لفترة قصيرة (عدة ثوان)
2. **المعصرة المريئية السفلية ذات الضغط المنخفض:** هو انخفاض الضغط داخل المعصرة المريئية السفلية لأقل من 10 ملم زئبق خارج أوقات البلع.
3. **الاضطراب التشريحي للوصل المعدي المريئي:** الذي غالباً ما يترافق مع الفتق الحجابي.

على الرغم من أن أمثلة عديدة لكل من الحالات الثلاث السابقة قد وثقت بالدراسات الميكانيكية إلا أن أهميتها النسبية ما تزال موضع خلاف ، ولكن يرجح أن الآلية الأهم تتغير حسب شدة الجزر المعدي المريئي حيث تكون tLESRs هي الآلية الأهم لدى المرضى الذين عندهم جزر خفيف ، بينما في الجزر الشديد يكون الفتق الحجابي أو المعصرة المريئية السفلية منخفضة التوتر هما الآليتان الأهم (45).

إن الاستقصاءات الحديثة في مجال دراسة معاوقة المري والمتوفرة بشكل نسبي يمكن لها أن تحدد أي من الآليات الثلاثة السابقة هي الأهم حيث يمكن لهذه الاستقصاءات أن تحدد وجود جزر معدي مريئي بغض النظر عن درجة الحموضة ويمكن لها أيضاً أن تميز بين الجزر السائل والغازي (46, 47).

تأثير البدانة على الجزر المعدي المريئي : تعد البدانة عامل خطر للجزر المعدي المريئي و التهاب المري التآكلي و سرطان المري الغدي ، ولكن الآليات وراء ذلك ما تزال غير مفهومة بشكل جيد وأجريت عدة دراسات لتقييم العلاقة بين البدانة والجزر المعدي المريئي فتبين أن المقارنة بينهما غير ممكنة بسبب الاختلافات في نمط الدراسة واختلاف التعاريف المستخدمة في هذه الدراسات (48) ، وفي دراسة شاملة أجريت على 285 مريض تبين أن هناك ترابط واضح بين مشعر كتلة الجسم ومحيط الخصر وبين الضغط داخل المعدة والممال الضغطي المعدي المريئي (49) ، وتترافق البدانة أيضاً مع اضطراب في الوصل المريئي المعدي مما يؤدي إلى فتق حجابي وازدياد تعرض المري للحمض المعدي (2, 50) وتترافق أيضاً مع ازدياد الأعراض الجزرية خاصة البدانة البطنية (51) ، كما تبين حسب أحد التقارير أن البدانة مترافقة مع ازدياد في تواتر الإصابة بtLESRs وازدياد في نسبة حصول الجزر الحمضي المعدي خلال فترة ما بعد الطعام عند الأفراد الذين ليس لديهم فتق حجابي أو أعراض سريرية للجزر المعدي المريئي.

وتقترح الموجودات السابقة بأن خلل المعصرة المريئية السفلية يمكن أن يكون عاملاً هاماً في إصابات الجزر المعدي المريئي المرافق للبدانة (52) وتبقى مقدرة إنقاص الوزن على عكس التبدلات الجزرية المرافقة للبدانة أمر غير واضح .

علاج الجزر المعدي المريئي:

يجب أن يكون العلاج متناسباً مع شدة المرض، فعند وجود أعراض GERD خفيفة (حرق فؤادي مرة أو مرتين شهرياً) يكون العلاج بشكل تجريبي بتعديل نمط الحياة مع حمية مناسبة ومضادات الحموضة وحاصرات مستقبلات الهستامين (H_2) كافياً عادةً. بينما المرضى الذين لديهم أعراض شديدة (حرق فؤادي شبه يومي أو ألم صدري يشبه ألم نقص التروية القلبية) عادةً ما يتطلبون العلاج ب(PPI) بشكل مستمر. أما المرضى ذوو الأعراض المتوسطة فيمكن البدء بعلاجهم بتعديل نمط الحياة والحمية المناسبة ومن ثم زيادة العلاج حتى السيطرة على الأعراض بشكل تام، أو يمكن البدء بعلاجهم بجرعة كبيرة من (PPI) ومن ثم تخفيض شدة العلاج حتى الوصول إلى علاج يحقق سيطرة تامة على الأعراض (53, 54).

عندما يعند الحرق الفؤادي على العلاج أو عندما يكون هناك:

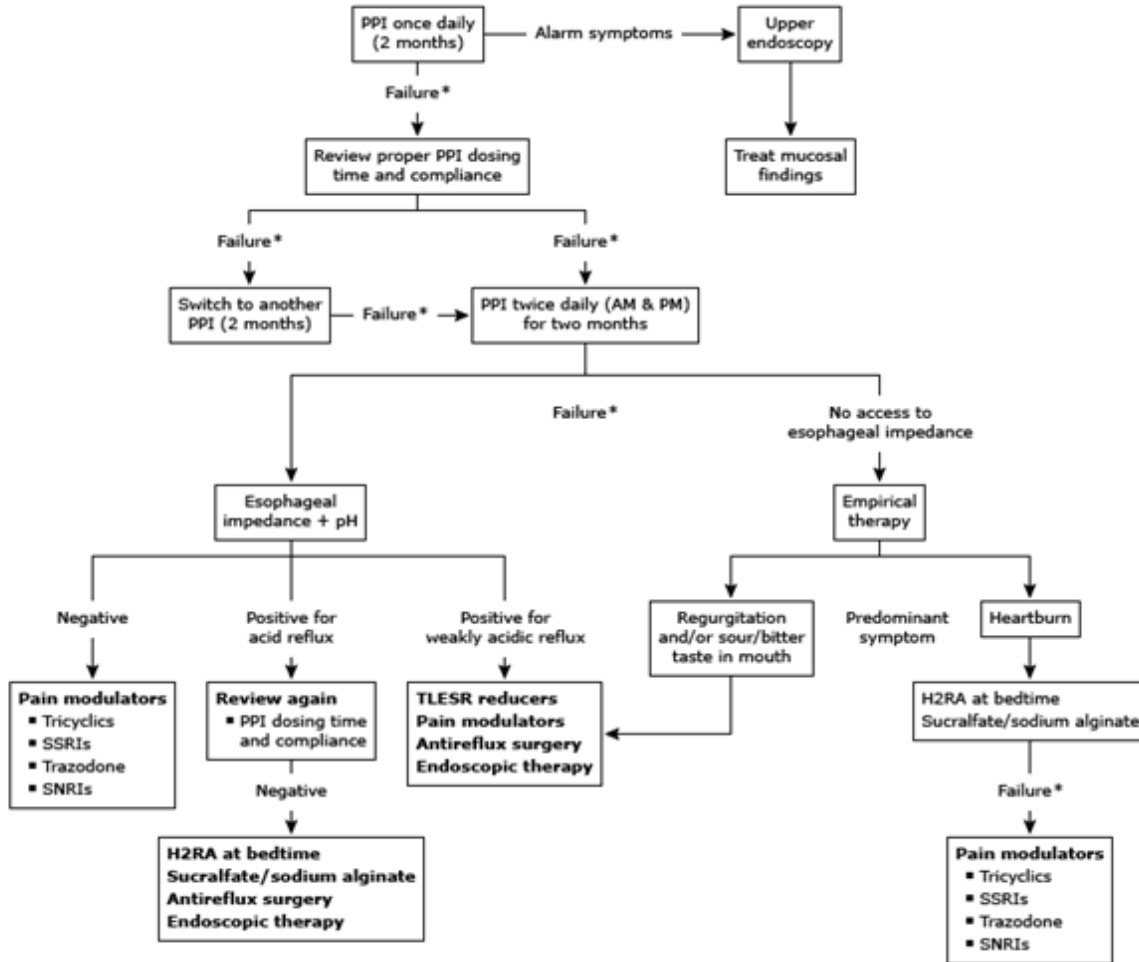
1. عسرة بلع.
2. بلع مؤلم
3. نزف هضمي

فعندها يجب أن يجرى تنظير هضمي علوي لكشف أسباب أخرى محتملة مثل:

- I. التهاب المري بالحمضات.
- II. التهاب المري المحرض دوائياً .
- III. الخبائة .

وفي حال تأكيد تشخيص ال GERD وتعنيد الأعراض على العلاج الدوائي ب(PPI) لمدة شهرين على الأقل يكون العلاج كما في الجدول التالي:

Management algorithm of GERD patient who failed PPI once daily



تعديل نمط الحياة :

إن الحد الأدنى لعلاج الGERD والذي يتألف من تعديل نمط الحياة مع تعديل الحمية واستخدام مضادات الحموضة وحاصرات مستقبلات الهستامين (H2) عند الحاجة قد يكون كافياً.

يهدف تعديل نمط الحياة إلى تعزيز التصفية المريئية للحمض-تقليل حوادث الجزر وذلك عبر تطبيق ما يلي :

1) رفع مقدمة السرير إلى الأعلى وذلك اما عن طريق وضع دعائم بطول 15 إلى 20 سم أو النوم على العديد من الوسائد وذلك عند المرضى

ذوي الأعراض الليلية أو الحنجرية اما المرضى الآخرين ففائدة الإجراء السابق ما زالت مجال مناقشة.

(2) تعديل الحمية الغذائية يمكن أن يكون مفيداً، ولكن منع المريض من العديد من الأطعمة المحببة له ممكن أن يؤدي إلى ترك المريض للحمية وعدم الالتزام بها. يجب الامتناع عن الأطعمة التالية (الطعام الدسم-الشوكولا-النعناع-الكحول المفرط لأنها من الممكن أن تتسبب في تخفيض الضغط ضمن المعصرة المريئية السفلية) ثم يترك للمريض تحديد الأطعمة الأخرى التي تسبب له انزعاج فيتركها ومن الأمثلة على ذلك بعض المشروبات الحمضية (الكولا-النيبيذ الأحمر-عصير البرتقال)

(3) الامتناع عن الاستلقاء بعد تناول الطعام وتجنب تناول الطعام قبل وقت النوم بثلاث ساعات.

(4) تجنب ارتداء الملابس الضيقة مما يؤدي إلى تخفيض الجهد عن المعصرة المريئية الضعيفة وبالتالي تخفيف الجزر.

(5) تعد البدانة عامل خطر لكل من الGERD-التهاب المري الجزري – سرطان المري الغدي⁽⁵⁵⁾ حيث أن تخفيض الوزن يمكن له أن يخفف الأعراض الجزرية عند بعض المرضى دون بعضهم الآخر^(56, 57) ولكن ينصح بتخفيض الوزن بشكل عام لما له من فوائد أخرى.

(6) تحريض افراز اللعاب وذلك عن طريق تناول العلكة يمكن له أن يوقف الحرق الفؤادي الخفيف وذلك عن طريق تعديل الحمض المعدي القالس ومن ثم زيادة معدل التصفية الحمضية للمري (esophageal acid clearance).

(7) تحديد تناول الكحول و إيقاف التدخين حيث أن التدخين يقلل من افراز اللعاب.

على الرغم من أن المقاربات السابقة قد تم استخدامها سريرياً الا أن فعاليتها لم تدرس جيداً عن طريق الدراسات السريرية.

أظهرت مراجعة احصائية منهجية لكثير من حالات الأدب الطبي بأن هناك فعالية جيدة لإنقاص الوزن ولرفع مستوى مقدمة السرير (58).

إن تمارين التنفس البطني يمكن لها أن تقوي المعصرة المريئية السفلية وبالتالي تخفيف الجزر حيث أجريت دراسة (randomized controlled trial) لمعرفة فعالية هذه التمارين ولكن النتائج لم تبين أن هناك أهمية احصائية بين فريقتي الدراسة ولذلك لا بد من اجراء دراسات أخرى (59).

العلاجات المضادة للحمض : (ACID SUPPRESSIVE : (MEDICATIONS)

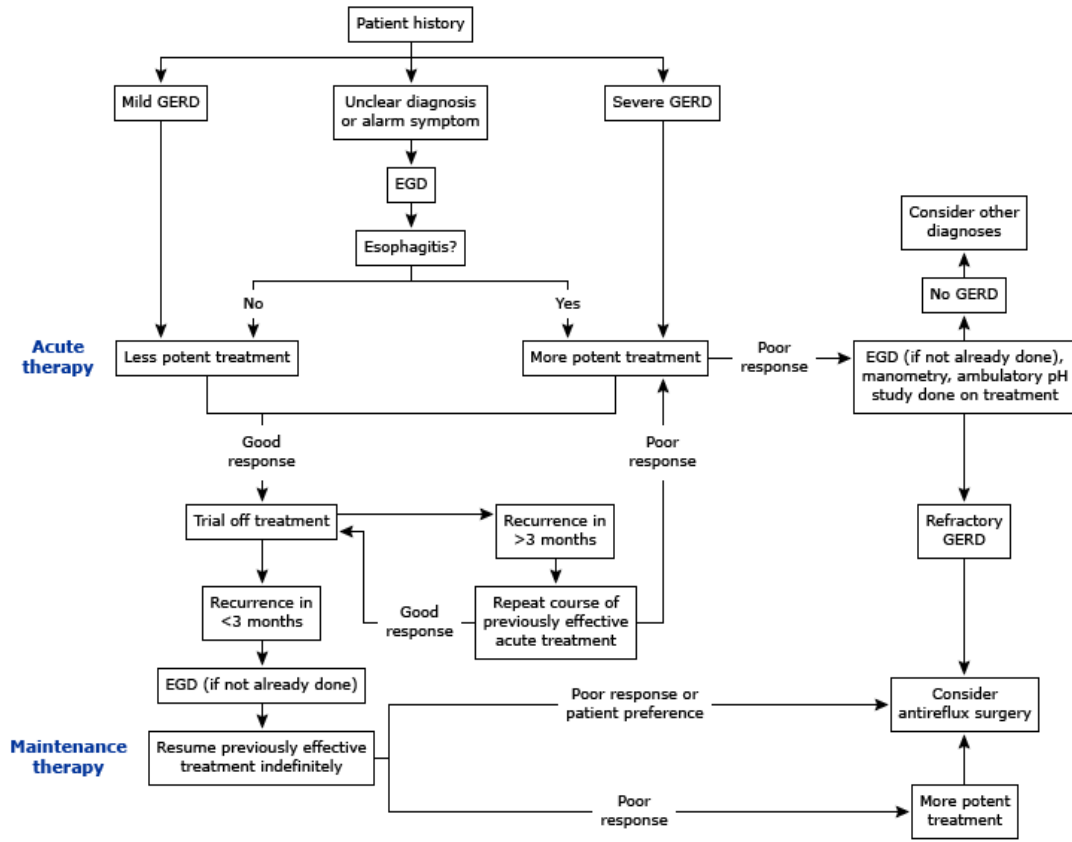
إن أساليب العلاجات المثبطة للحمض تشمل مضادات الحموضة وحاصرات مستقبلات الهيستامين (H2) المأخوذة دون وصفة طبية بشكل غير مستمر ومن ثم حاصرات مستقبلات الهيستامين (H2) الموصوفة من قبل الطبيب ثم مثبطات مضخة البروتون (PPI) (60) مرة أو مرتين يومياً والذي يعتبر العلاج الأقوى. يتم اختيار الأسلوب المناسب للعلاج من الأساليب السابقة حسب شدة أعراض الجزر المعدي المريئي وذلك وفق الجدول و الشكل التاليين:

©2017 UpToDate®

Therapeutic regimens for GERD in order of increasing potency¹

Over-the-counter antacids and/or H2 receptor blockers
Prescription H2-blockers (twice daily)
Intermittent (2 weeks) use of a PPI
Omeprazole (20 mg daily) or equivalent dose of the other PPIs
Omeprazole (20 mg twice daily or 40 mg daily) or equivalent doses of the other PPIs

Medical management of gastroesophageal reflux disease



- الGERD الخفيف: حرق فؤادي مرة أو مرتين شهرياً ولفترات قصيرة لا تتجاوز 15 دقيقة.
- الGERD الشديد: (حرق فؤادي أو ألم صدري يشبه الألم الخناقي) شبه يومي لفترات طويلة تتجاوز الساعة أو التهاب مري جزري درجة C- D أو مري باريت في حال تم اجراء تنظير هضمي علوي.
- الGERD المتوسط: بين الخفيف و الشديد، يقدر حسب خبرة الطبيب.

تحدد جرعة الـ (PPI) بحسب شدة الأعراض بحيث يكون الهدف هو رفع الـ PH داخل المعدة إلى ما فوق 4 وذلك في الفترات التي يكون فيها الجزر أكثر احتمالاً⁽⁶¹⁾.

كلما كانت درجة تعرض المري لحموضة المعدة أكثر كلما كانت الحاجة إلى العلاج المثبط للحمض أكثر.

إن العلاجات السابقة لا تمنع الجزر ولكن تقلل من حموضة محتويات المعدة القالسة إلى المري.

أثبتت العديد من الدراسات فعالية مثبطات مضخة البروتون المختلفة و حاصرات مستقبلات الهيستامين H2 في علاج التهاب المري الجزري⁽²⁹⁾.

إن حاصرات مستقبلات الهيستامين H2 غير فعالة في علاج التهاب المري الجزري الشديد ولا تبدي مخطط جرعة- استجابة كما أنه عند استخدام هذه الأدوية لمدة 6 أسابيع بالجرعات القياسية دون تحسن الأعراض فإنه من غير المحتمل أن تتحسن الأعراض عند زيادة الجرعة أو زيادة مدة العلاج⁽⁶²⁾.

العلاجات المساعدة:

إن الأدوية المؤثرة في حركية الأنبوب الهضمي مثل (Azithromycine metoclopramide) تزيد الضغط داخل المعصرة المريئية السفلية و تعزز الافراغ المعدي وتحسن الحركات التمعجية للمري يمكن لها ايضاً أن تنقص من حجم الفتق الحجابي وبالتالي تنقص الجزر⁽⁶³⁾ ولكن تأثيراتها الجانبية تقلل من استخدامها و هي تستخدم كعلاج مساعد للجزر المعدي المريئي مع (PPI). كما أن الأدوية التي تثبط ارتخاء المعصرة المريئية السفلية العابر (baclofen_lesogaberan)^(64, 65) (أدوية تؤثر على الجملة العصبية المركزية حيث تُفَعِّل مستقبلات الـ GABA) أثبتت فائدتها^(66, 67) في تقليل حوادث الجزر لدى مرضى الـ GERD ولكن بجرعات كبيرة تسبب أعراض جانبية كالدوار والميل للنوم مما حد من استخدامها.

الداء السكري(diabetes mellitus)

إن تعبير الداء السكري يصف اضطراباً استقلابياً متعدد الأسباب، يتميز بارتفاع سكر الدم ، مع اضطراب في استقلاب ماءات الكربون ، الدسم والبروتين ، ينجم هذا الاضطراب عن خلل في إفراز الأنسولين أو خلل في عمله أو عن كليهما⁽⁷⁾ ، وهو مرض مزمن يؤدي إلى اضطراب وقصور في وظائف الأجهزة والأعضاء المختلفة في الجسم ، وأعراضه الوصفية هي السهاف والبول ، اضطراب الرؤية ، النهم ونقص الوزن غير المعتل ، وفي أشكاله الحادة قد يتظاهر بالاحمضاض الخلوني السكري أو بسبات فرط التناضح وقد يكون لاعرضياً.

أنماط الداء السكري وأسبابه :

• الداء السكري من النمط الأول Type 1 Diabetes :

يحدث بسبب تخرب خلايا بيتا البنكرياسية مما يؤدي إلى نقص مطلق بالأنسولين، ويحدث ذلك عادةً بسبب مناعي ذاتي type 1A. إن بعض الفحوص المخبرية قد تكون مهمة بالتشخيص مثل:

1. أضعاد خلايا جزر البنكرياس.
2. أضعاد حمض الغلوتامين منزوع الكربون GAD65.
3. أضعاد الأنسولين.
4. أضعاد فوسفات التيروزين.
5. أضعاد ناقل الزنك Zn T8.

إن النتائج الإيجابية لأحد الفحوص السابقة يعتبر مؤشراً للآلية المناعية الذاتية⁽⁶⁸⁾ Type 1A. و لكن هنالك مرضى لديهم نقص مطلق للأنسولين دون أي دليل على الآلية المناعية لتخرب خلايا بيتا. يطلق على هذه الحالة اسم النمط الأول مجهول السبب أو Type 1B.

• الداء السكري الكامن ذاتي المناعة لدى البالغين:

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)

أظهرت دراسة قديمة على السكان الاسكندنافيين أن 7.5 إلى 10 % من البالغين لديهم على الأغلب داء سكري من النمط الأول مع إصابة واضحة بالنمط الثاني مع وجود أجسام ضدية ذاتية ضد خلايا بيتا(69).

إن انتشار (LADA) في أمريكا أقل من انتشاره في أوروبا. وإن هؤلاء المرضى لا يحتاجون الأنسولين عند التشخيص و لكنهم سينتقلون إلى الاعتماد على الأنسولين خلال عدة شهور إلى سنة. هذه الحالة يطلق عليها اسم (LADA) وهي تشكل نسبة بسيطة من مجمل حالات الداء السكري(70). إن (LADA) يظهر كطيف لنقص الأنسولين بين النمط الأول و النمط الثاني .

• الداء السكري من النمط الثاني Type 2 Diabetes:

إن النمط الثاني للداء السكري هو الأكثر شيوعاً لدى البالغين(71) و يتميز بارتفاع سكر الدم مع درجات مختلفة من عوز الأنسولين و مقاومته. وهو اضطراب شائع يتميز بأن انتشاره يزداد بشكل واضح مع ازدياد درجة البدانة(72). إن المقاومة للأنسولين أو نقصه يظهر بسبب تأثيرات بيئية أو جينية، مما يجعل معرفة السبب صعباً عند الشخص المريض.بالإضافة إلى ذلك فإن ارتفاع سكر الدم بنفسه يمكن له أن يؤثر على عمل خلايا بيتا البنكرياسية و يفاقم من المقاومة للأنسولين.

• الاضطرابات الموروثة لوظيفة خلايا بيتا: أشيعها (MODY):

Maturity Onset Diabetes of the Young

(MODY) أو الداء السكري الكهلي لدى الشباب: هو اضطراب مورثي مغاير يتميز أنه غير معتمد على الأنسولين، يشخص لدى الشباب (أقل من 25 سنة) مع انتقال صبغي سائد وانعدام الأضداد الذاتية ،و هو شكل شائع من السكري أحادي المورثة ويشكل 2 إلى 5 % من مجمل الداء السكري(73, 74). إن انتشار (MODY) بين السكان في بريطانيا هو 68 إلى 108 حالة لكل

مليون⁽⁷⁵⁾. هؤلاء المرضى هم مغايرين مورثياً والعلامات السريرية لا يمكن الاعتماد عليها في معرفة الأسباب الامراضية⁽⁷⁶⁾. معظم هؤلاء المرضى مصنفين بشكل خاطئ ضمن النمط (1) أو النمط (2).

يمكن التمييز بين السكري نمط (1) و السكري نمط (2) وال (MODY) سريرياً من خلال عدة نقاط موضحة في الجدول التالي:

©2017 UpToDate®

Clinical features distinguishing type 1 diabetes, type 2 diabetes, and maturity onset diabetes of the young

Clinical features	Type 1 diabetes mellitus	Type 2 diabetes mellitus	MODY
Age of diagnosis (years)	Majority <25, but may occur at any age	Typically >25 but incidence is increasing in adolescents, paralleling increasing rates of obesity in children and adolescents*	<25
Weight	Usually thin, but with obesity epidemic overweight and obesity at diagnosis becoming more common	>90 percent at least overweight	Similar to general population
Autoantibodies	Present	Absent	Absent
Insulin dependent	Yes	No	No
Insulin sensitivity	Normal when controlled	Decreased	Normal (may be decreased if obese)
Family history of diabetes	Infrequent (5 to 10 percent)	Frequent (75 to 90 percent)	Multigenerational, ie, >2 generations
Risk of diabetic ketoacidosis	High	Low	Low

هناك اضطرابات مورثية أخرى نادرة تسبب الداء السكري منها ما يصيب مستقبلات الأنسولين أو تركيب الأنسولين نفسه أو DNA الجسيمات الكوندرية⁽⁷⁷⁾. وهناك العديد من المتلازمات الأخرى المترافقة مع السكري أهمها متلازمة wolfram syndrome التي وصفت عام 1938 وهي تتألف من (داء سكري-بيلة تفهه-ضمور عصب بصري-صمم).

● أمراض البنكرياس:

1. الالتهاب الحاد و المزمن
2. الرض
3. الأورام
4. الاستئصال الجراحي
5. الداء الليفي الكيسي⁽⁷⁸⁾
6. داء الصباغ الدموي.

فيما يلي جدول يبين نسب تطور الداء السكري في الأمراض السابقة

©2017 UpToDate®

Approximate frequency of diabetes mellitus in different types of pancreatic disease

Disease	Percent
Total pancreatectomy	100
Pancreatectomy	
Distal pancreatectomy	20 to 40
40 to 80 percent resection	40
80 to 90 percent resection	>60
Pancreatitis	
Acute	2 to 18
Chronic calcifying	60 to 70
Chronic noncalcifying	15 to 30
Hemachromatosis	
Primary	75
Secondary	16
Carcinoma	40 to 50
Cystic fibrosis	10

• الأمراض الغدية:

1. متلازمة كوشينغ^(79, 80): سواء بسبب نخامي أو كظري أو كورتيزول دوائي.
2. ضخامة النهايات⁽⁸⁰⁾.
3. ورم القواتم: يُسبب زيادة في افراز الكاتيكولأمينات و بالتالي داء سكري يشفى بعد استئصال الورم عند غالبية المرضى⁽⁸¹⁾
4. الأورام المفرزة للغلوكاكون: غالباً ما تترافق مع طفح جلدي، نقص وزن، فقر دم⁽⁸²⁾، مشاكل خثارية صمية.
5. الأورام المفرزة للسوماتوستاتين⁽⁸³⁾: تترافق مع الثلاثي (داء سكري - تحصي صفراوي- اسهال دهني).

6. فرط نشاط الدرق: يمكن أن يتدخل في استقلاب الجلوكوز ولكن من غير الشائع أن يسبب داء سكري صريح.

• الداء السكري المحرض دوائياً:

هنالك عدد كبير من الأدوية التي تؤثر على استقلاب سكر الدم⁽⁸⁴⁾ اما عن طريق إنقاص افراز الأنسولين أو زيادة إنتاج الجلوكوز من الكبد وبعض الأدوية تؤدي إلى أحداث مقاومة للأنسولين. أشيع هذه الأدوية:

1. الستيروئيدات.
2. مانعات الحمل الفموية.
3. المدرات التيازيديّة.
4. بعض مثبطات المناعة مثل Tacrolimus, cyclosporine
5. Nicotinic acid (niacin)
6. بعض الأدوية المضادة للذهان مثل Clorpromazine, clozapine
7. أدوية أخرى مثل: حاصرات بيتا ، الكحول

• الإنتانات الفيروسية:

يمكن لبعض الفيروسات أن تسبب داء سكري وذلك عن طريق التخریب المباشر لخلايا بيتا أو نظرياً عن طريق تشكيل أضداد ذاتية موجهة ضد خلايا بيتا. (فيروس الحصبة الألمانية-فيروس كوكساكي B-فيروس cmv.....).

• السكري الحملّي:

يصيب حوالي 2.1% من الحوامل في الولايات المتحدة الأمريكية. يتطور عادة في الثلث الثاني أو الثالث للحمل. يحدث بسبب تدهور وظيفة البنكرياس في افراز الأنسولين بسبب الهرمونات الرافعة لسكر الدم المفرزة من المشيمة.

الفحوص المخبرية المستخدمة في تشخيص و متابعة الداء السكري:

1. عيار سكر الدم: يشخص الداء السكري اذا كان سكر الدم الصيامي أكثر أو يساوي 126/ملغ/دل لمرتين ،أو سكر دم أكثر أو يساوي 200 ملغ/دل بعينة دم عشوائية
2. تحري سكر البول : يكون سكر البول سلبياً في الحالات السوية ولا يظهر السكر في البول الا عندما يتجاوز مستواه الدموي العتبة الكلوية 180 ملغ/دل . وجود بيلة سكرية يدل على ضبط سيئ للسكري.
3. تحري الأجسام الخلونية في الدم أو البول حيث تصبح ايجابية في الحمض الخلوني السكري و تترافق مع ارتفاع سكر دم شديد
4. اختبار تحمل السكر⁽⁸⁵⁾ OGTT
5. الخضاب الغلوكوزي⁽⁸⁶⁾: يستخدم حالياً لتشخيص و متابعة علاج السكري.
6. عيار الفركتوز أمين
7. عيار الأنسولين والبيبتيدي C
8. الدراسات المناعية.

التشخيص:

©2017 UpToDate®

ADA criteria for the diagnosis of diabetes

1. A1C $\geq 6.5\%$. The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
2. FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least eight hours.*
OR
3. Two-hour plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75-gram anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
4. In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

ADA: American Diabetes Association; A1C: glycated hemoglobin; NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; FPG: fasting plasma glucose; OGTT: oral glucose tolerance test.

* In the absence of unequivocal hyperglycemia, criteria 1 to 3 should be confirmed by repeat testing.

تدبير الداء السكري:

هدف المعالجة في الداء السكري:

_تصحيح الاضطرابات الاستقلابية لتخفيف أعراض المرض و الوقاية من الاختلاطات الحادة التي يسببها السكري.

_الوصول للوزن المثالي والمحافظة عليه.

_وعلى المدى البعيد فإن الضبط الجيد للسكري يقي من حدوث الاختلاطات المزمنة.

ولتحقيق هذا الهدف يجب أن يكون سكر الدم أقرب ما يكون للطبيعي آخذين بعين الاعتبار عدم تعريض المريض لنقص سكر دم يكون مهددا للحياة.

وتتضمن معالجة السكري كلاً من:

_تغيير نمط الحياة:الحمية و الرياضة.

_خوافض السكر الفموية.

_الأنسولين.

• الحمية:

تشكل الحمية حجر الزاوية في تدبير الداء السكري⁽⁸⁷⁾ ويجب أن تكون حمية المريض السكري متنوعة و متوازنة ،وبشكل عام فإن هدف الحمية الوصول إلى الوزن المثالي ،فالحمية في النمط الثاني يجب أن تكون ناقصة الحريرات بينما يجب أن تؤمن النمو السوي للطفل المصاب بالسكري من النمط الأول . إن التزام المرضى بالحمية يفشل في الكثير من الأحيان لذلك لا بد من التأكيد للمريض على أهمية الحمية ودعمه⁽⁸⁸⁾.

• الرياضة:

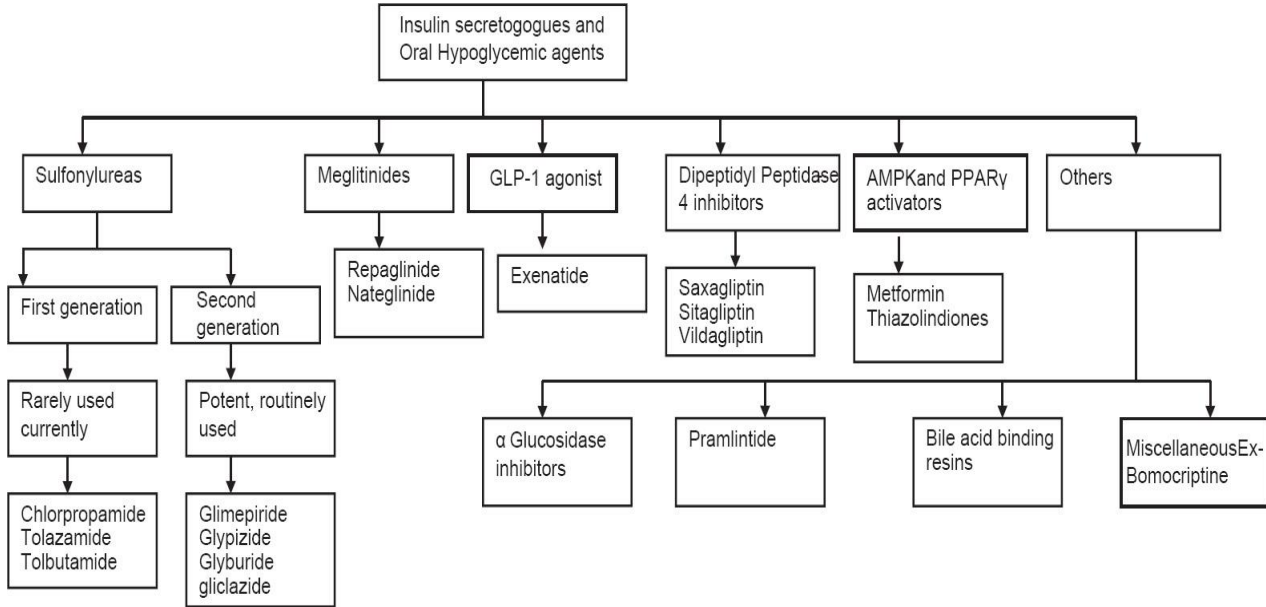
تعد ممارسة الرياضة المنظمة من الأمور الهامة التي ينصح بها المرضى السكريون لأنها تساهم بتحسين ضبط الداء السكري إضافة لفوائدها النفسية و

الجسمية عند المرضى. وقد أثبتت الدراسات السكانية العديدة الدور الهام للحمية مع الرياضة في الوقاية من الإصابة بالنمط الثاني من الداء السكري، أي أثبتت إن الرياضة المنظمة (وأقلها المشي لمدة ساعة ونصف أسبوعياً) تسهم في تحسين المقاومة الأنسولينية⁽⁸⁹⁾ عند المصابين بالنمط الثاني مما يسهل السيطرة على الداء السكري بالمعالجة المناسبة.

• المعالجة الدوائية:

1. خافضات السكر الفموية:

وهي عدة مجموعات موضحة بالشكل التالي:



تستخدم هذه الأدوية لعلاج السكري نمط (2) و بعض أنماط ال (MODY) ولا تستخدم عند مرضى النمط (1).

فيما يلي جدول يوضح آلية تأثير خافضات السكر الفموية وإيجابياتها وسلبياتها:

Class	Mechanism	Agents	Advantages	Disadvantages
Biguanides	Decrease hepatic gluconeogenesis	Metformin	No hypoglycemia, weight neutral	GI disturbance, lactic acidosis
Sulphonylureas	Stimulate insulin secretion	Glimepiride, gliclazide, glibenclamide, etc	Inexpensive	Hypoglycemia, weight gain
Meglitinides	Stimulate insulin secretion	Repaglinide nateglinide	Short onset of action, low postprandial glucose	Hypoglycemia
α -Glucosidase inhibitors	Decrease glucose absorption	Acarbose, voglibose	Reduce postprandial glucose	GI flatulence
Thiazolidinediones	Improve insulin resistance	Pioglitazone	Lower insulin requirements	Edema, CHF, weight gain, fracture, macula edema
DPP 4 inhibitors	Prolong GLP-1 action	Sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine	No hypoglycemia	Less clinical experience

2. الأنسولين:

يعطى الأنسولين لجميع مرضى النمط الأول وفي بعض حالات النمط الثاني (فشل الحمية والأدوية في ضبط السكر، نقص الوزن المتسارع، أثناء الحمل، أثناء الجراحة، الإنتانات الشديدة، الحمض الخلوي السكري وسبات فرط الحلوية). يوضح الشكل التالي أنواع الأنسولين:

©2017 UpToDate®

Pharmacokinetics of the most commonly used insulin preparations

Insulin type	Onset of action	Peak effect	Duration of action
Lispro, aspart, glulisine	5 to 15 minutes	45 to 75 minutes	Two to four hours
Regular	About 30 minutes	Two to four hours	Five to eight hours
NPH	About two hours	4 to 12 hours	18 to 28 hours
Insulin glargine	About two hours	No peak	20 to >24 hours
Insulin detemir	About two hours	Three to nine hours	6 to 24 hours*
NPL	About two hours	Six hours	15 hours
Insulin degludec	About two hours	No peak	>40 hours

NPH: neutral protamine hagedorn; NPL: neutral protamine lispro.

* Duration of action is dose-dependent. At higher doses (≥ 0.8 units/kg), mean duration of action is longer and less variable (22 to 23 hours).

القسم العملي

أهمية البحث وخلفيته:

لما كان الجزر المعدي المريئي واسع الانتشار عالمياً وخاصةً في الغرب ولما كان معدل حدوثه في منطقتنا (الشرق الأوسط) في ازدياد وخاصة في إيران⁽⁴⁾، ولأهميته وتأثيره على نمط حياة الفرد و للتكلفة الاقتصادية الكبيرة الملقاة على عاتق القطاع الصحي من أجل علاجه كان لا بد من الحد من هذا الانتشار الواسع وذلك عن طريق الحد من أسبابه و العوامل المؤهبة له.

وبما أن الآلية الإمراضية للجزر المعدي المريئي ما تزال غير مفهومة بشكل تام ويمكن أن تُكتشف آليات و عوامل مؤهبة جديدة، كان لا بد من دراسة جميع العوامل الواردة في الأدب الطبي ، والتي يعتقد أن لها دور في تطور الجزر المعدي المريئي.

تأتي البدانة و الداء السكري في مقدمة هذه العوامل ،حيث بينت عدد من الدراسات أن الداء السكري عامل مؤهب للجزر المعدي المريئي^(90, 91)، في حين أن دراسات أخرى لم تعط ترابطاً بينهما^(6, 92).

وبناءً على ما سبق يكتسب هذا البحث أهميته، حيث يمكن للضبط الجيد للداء السكري أن يُنقص من معدل حدوث الجزر المعدي المريئي و التهاب المري الجزري ، الأمر الذي يؤدي إلى تحسين نمط حياة الفرد و تخفيف التكاليف الاقتصادية لعلاج الجزر المعدي المريئي وذلك في حال ثبوت أن السكري عامل مؤهب لتطور الجزر المعدي المريئي.

هدف الدراسة:

تقييم حدوث وانتشار التهاب المري الجَزْري عند مرضى الداء السكري.

الفرضية البحثية:

يفترض وجود انتشار هام لالتهاب المري الجَزْري عند مرضى الداء السكري.

السؤال البحثي :

هل الداء السكري عامل مؤهب لحدوث التهاب المري الجَزْري؟

تصميم الدراسة Design:

دراسة مقطعية مستعرضة Cross sectional study.

مكان الدراسة:

مشفى الأسد والمواساة الجامعيين.

فترة الدراسة:

سنة واحدة من تاريخ 2015/1/1 حتى 2015/12/31.

معايير الدخول:

المرضى السكريين من النمط الأول والثاني الذين أجروا تنظيراً هضمياً علوياً.

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين لديهم اختلاطات خطيرة للداء السكري (حماض خلوني- سبات فرط تناضح) و مرضى العناية المشددة و المتوسطة.
- المرضى الذين يتناولون PPI أو anti H2 لفترة اربعة اسابيع أو اكثر.
- المرضى الذين أجرو استئصال معدة أو مري.

حجم العينة:

تم تحديد المجتمع الأصلي لعينة البحث وهو (مجموعة المرضى المراجعين لكل من مشفى الأسد الجامعي ومشفى المواساة الجامعي في الفترة الواقعة بين 2015/1/1 و 2015/12/31)، وتم تحديد مستوى الثقة المطلوب بـ 95% وتم تقدير نسبة انتشار التهاب المري الجزري بـ 50% (النسبة الأكثر أماناً من الناحية الإحصائية) وتم تحديد درجة الدقة المطلقة المطلوبة للنتائج المراد الحصول عليها بـ 0.05 ثم تمت الاستعانة بالدليل العملي لتحديد حجم

العينات للدراسات الطبية الصادر عن منظمة الصحة العالمية وتم الرجوع إلى الجدول الخاص باختيار الحجم الأدنى للعينات¹ بناءً على المعطيات السابقة فكان حجم العينة المختار 384 مفردة، وبما أن المجتمع الأصلي يتألف من طبقتين رئيسيتين اثنتين وفقاً للإصابة بداء السكري (طبقة المصابين بداء السكري، طبقة غير المصابين بداء السكري) ولزيادة الأمان من الناحية الإحصائية ولاحتمال الاستغناء عن نتائج بعض المرضى بعد إجراء عملية المعاينة الطبية فقد تمت زيادة عينة البحث المختارة بـ 216 مفردة فأصبح حجم العينة المطلوب 600 مريضاً ومريضةً. ولتمثيل المجتمع الأصلي للعينة بالشكل الصحيح تم تقدير نسبة المرضى المصابين بداء السكري المراجعين للمشفين المدروسين بـ 15% (93) في المجتمع الأصلي، ثم تم اختيار أفراد العينة بالطريقة العشوائية الطبقية من كل من مشفى الأسد الجامعي ومشفى المواساة الجامعي بحيث كانت العينة متوزعة بالنسبة نفسها 15% (90) مريضاً ومريضةً من العينة كانوا مصابين بالسكري)، وقد تم إجراء المعاينة والفحص الطبي لكل مريض ومريضة في العينة المختارة ثم تم الاستغناء عن نتائج معاينة 20 مريضاً ومريضةً كان 10 منهم مصابين بالسكري بسبب عدم تحقق الشروط وبسبب إجراءات البحث وبالتالي كان حجم العينة النهائي 580 مريضاً ومريضةً (80 منهم مصاب بالسكري و500 منهم غير مصاب بالسكري) تم اعتماد نتائج معاينتهم وفحصهم طبياً في البحث الحالي.

المرضى والطرق و مواد الدراسة:

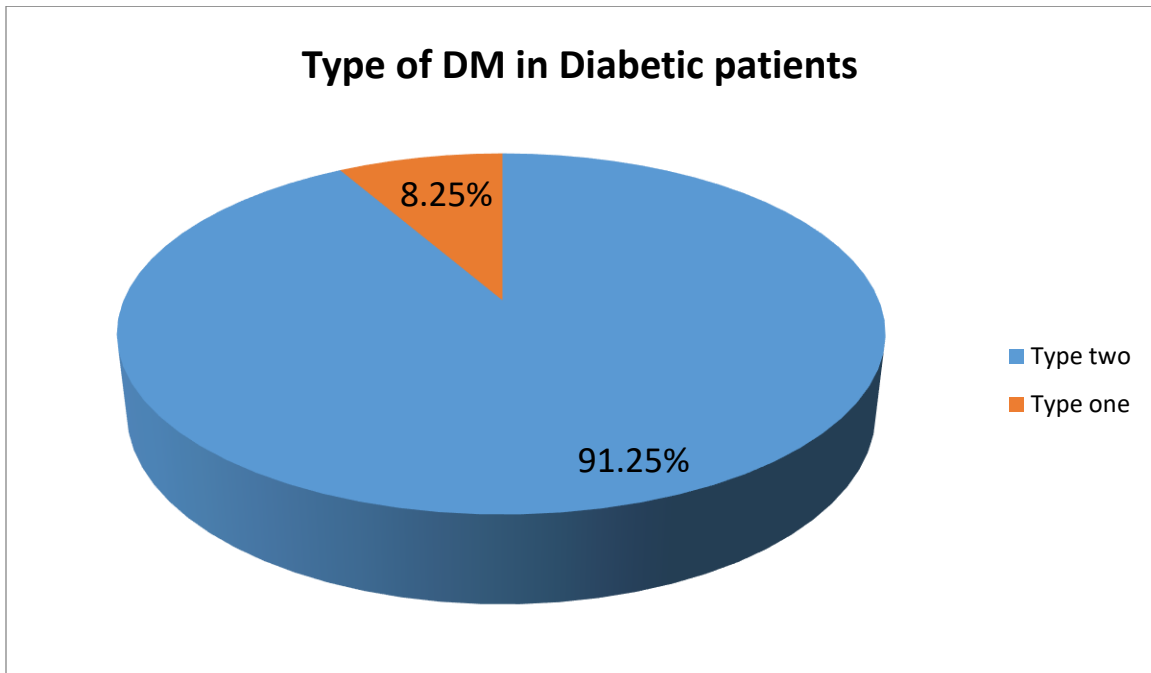
تم جمع 80 مريض سكري أجروا تنظيراً هضماً علوياً خلال الفترة السابقة، وذلك لحساب معدل حدوث التهاب المري الجزري لديهم، كما تم حساب معدل حدوث التهاب المري الجزري لدى 500 مريض أجروا تنظير هضمي علوي وجمعوا خلال الفترة السابقة نفسها وذلك لمقارنة معدل حدوث التهاب المري

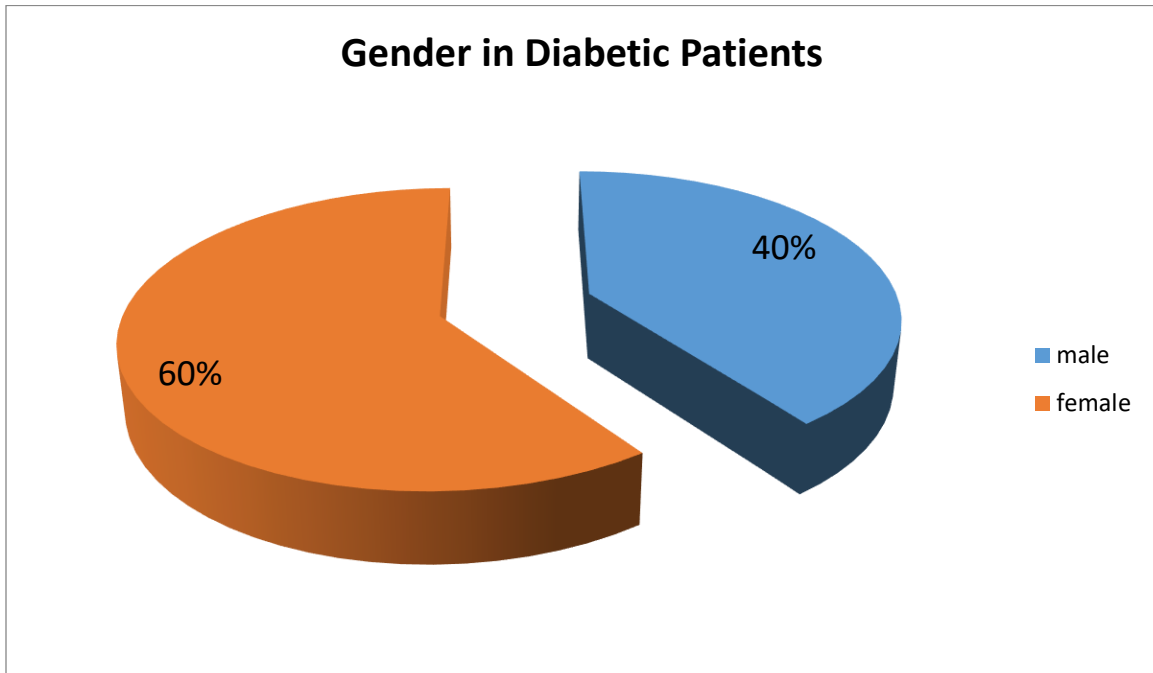
¹ Lwanga, S., K., ; Lemeshow, S. (1991) Sample Determination in Health Studies: A Practical Manual, World Health Organization, Geneva, p25.

الجزري عند المرضى السكريين وعند المرضى بشكل عام. تم أخذ الموافقة المستنيرة من المرضى للدخول بالدراسة.

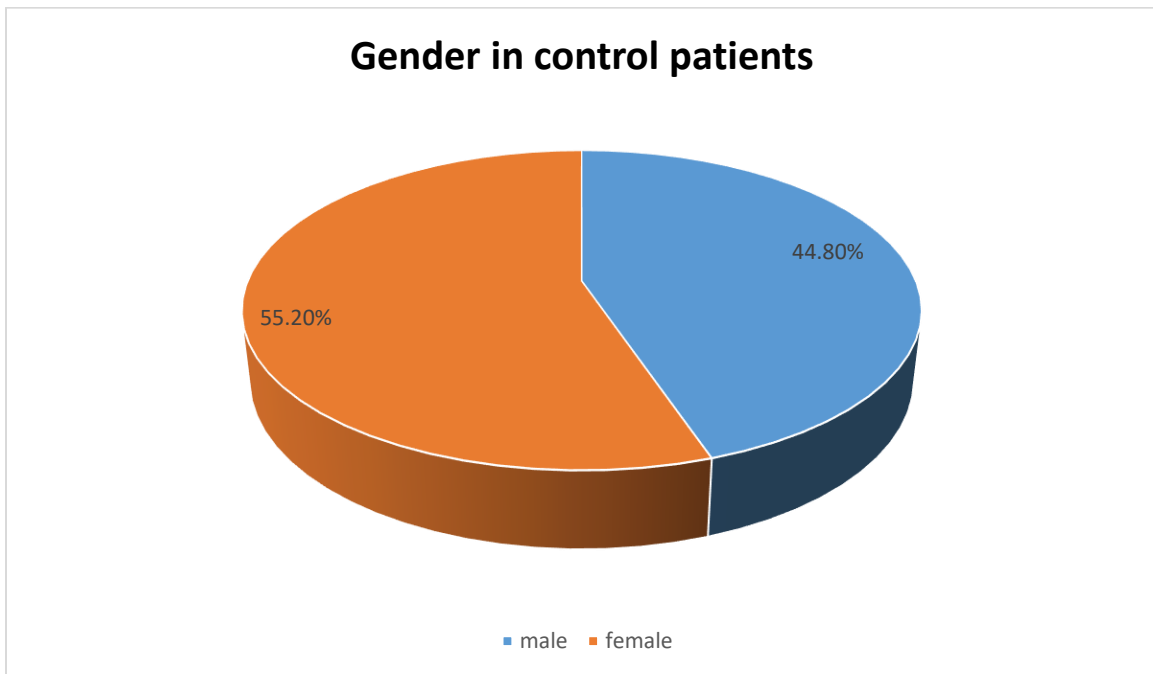
تبين أنه من أصل 80 مريض سكري وجد 73 (91.25%) مريض نمط ثاني و 7 (8.75%) مريض نمط أول، 32 (40%) مريض ذكر و 48 (60%) مريضة أنثى، وتراوحت الأعمار بين (17-87) سنة ،

حيث كان المتوسط الحسابي لها (Mean=56.63) وكان الانحراف المعياري للأعمار (SD=4.94) وتراوحت مدة الإصابة بالداء السكري بين (2 شهر-30 سنة) حيث كان المتوسط الحسابي (Mean=12.7) والانحراف المعياري (SD=9.19).





فيما يتعلق بالمرضى الشواهد فقد كانوا 224 ذكر و 276 أنثى تراوحت أعمارهم بين (22-78) وكان المتوسط الحسابي لأعمارهم هو (Mean=58.64) وكان الانحراف المعياري للأعمار (SD=5.56).



تم تقسيم المرضى السكريين إلى قسمين :جيدى الضبط وسيئى الضبط وذلك اعتماداً على قيمة الخضاب الغلوكوزي لديهم حيث يعتبر المريض سيئ الضبط اذا تجاوزت قيمة الخضاب الغلوكوزي لديه 7%.

تمت المقارنة بين المجموعتين السابقتين من حيث:العمر،الوزن،الطول الجنس،نمط الداء السكري(أول-ثاني)،مدة الداء السكري،مشعر كتلة الجسم،العلاج بالأنسولين،وجود فتق حجابي،وجود اعتلال شبكية سكري،وجود اعتلال كلية سكري،وجود اعتلال أعصاب سكري،معدل حدوث التهاب المري الجزري،درجة التهاب المري الجزري.

كما تم تقييم حدوث التهاب المري الجزري وفقاً لما يلي:
مدة الداء السكري،اختلاطات الداء السكري،مشعر كتلة الجسم،العلاج بحاصرات الكلس في سياق فرط توتر شرياني أو اصابة قلبية.
تم تشخيص التهاب المري الجزري بالتنظير الهضمي العلوي حسب تصنيف لوس أنجلوس من الدرجة A إلى الدرجة D.

تم تشخيص اعتلال الشبكية السكري عن طريق اجراء فحص قعر العين.وتم تشخيص اعتلال الكلية السكري عن طريق جمع بول 24 ساعة وتحري البروتين فيه أو عن طريق كرياتنين الدم أو فحص البول والراسب .كما تم تشخيص اعتلال الأعصاب السكري سريرياً اذا كان لدى المريض اضطرابات حسية أو نقص بحس الوضعة والاهتزاز أو هبوط ضغط انتصابي أو عنانة

التحليل الاحصائي:

من بين المتغيرات التابعة للمرضى فإن الجنس،نمط الداء السكري،وجود فتق حجابي،العلاج بالأنسولين،وجود اختلاطات للداء السكري،حدوث التهاب المري الجَزري تمت مقارنتها بين المرضى السكريين و الشواهد عن طريق اختبار χ^2 . تم التعبير عن العمر،الطول،الوزن،BMI،مدة الداء السكري بـ $MEAN \pm SD$ ،وتمت المقارنة بين هذه المتغيرات عن طريق اختبار one way ANOVA test وذلك بين المرضى السكريين والشواهد.

واستخدم اختبار Mann-Whitney s U test لمقارنة شدة التهاب المري الجَزري.مستوى القيمة الهام احصائيا P value اقل من 5%.

الاستبيان

اسم المريض: العمر: الجنس: الطول: الوزن: نمط
الداء السكري: BMI:

مدة الداء السكري: بالسنوات العلاج بالأنسولين: نعم أو لا
العلاج بحاصرات الكلس في سياق فرط التوتر الشرياني أو اضطراب نظم
قلبي: نعم أو لا

وجود التهاب مري جزري تنظيرياً: نعم أو لا
درجة التهاب المري الجَزري في حال وجوده:
وجود فتق حجابي: نعم أو لا

وجود اعتلال شبكية سكري: نعم أو لا (بالاعتماد على فحص قعر العين)
وجود اعتلال كلية سكري: نعم أو لا (بالاعتماد على التحاليل المخبرية)
وجود اعتلال أعصاب سكري: نعم أو لا (سريريا)
مخبرياً: سكر الدم الصيامي: الخضاب الغلوكوزي: فحص البول:

كرياتنين الدم:

استبيان الشواهد:

اسم المريض: العمر: الجنس:
وجود التهاب المري الجَزري: نعم أو لا
درجة التهاب المري الجَزري:

الموافقة المستتيرة:

هذه الورقة موجهة للمرشحين في مشفى المواساة/مشفى الأسد الجامعيين.

لك الحق في قبول أو رفض ذلك ، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

في حال موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة سيتم إجراء فحص سريري و مجموعة من الفحوص المخبرية و تنظير هضمي علوي ،ستساعدنا هذه الفحوص على معرفة نسبة حدوث التهاب المري الجزري عند مرضى الداء السكري لتدبيره بالشكل الأمثل عند هؤلاء المرضى.

في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة :

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه ، و كانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة و حصلت على إجابات مقنعة ، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك:.....

توقيع المشارك:.....

النتائج:

تتألف المجموعة جيدة الضبط من 28 مريض و المجموعة سيئة الضبط من 52 مريض. لم يكن هناك فرق هام احصائياً من حيث العمر، الجنس، الطول، الوزن، نمط الداء السكري، مشعر كتلة الجسم،

اختلاطات الداء السكري، وجود فتق حجابي، بين المجموعتين السابقتين.

بينما كان هنالك فرق هام احصائياً بين المرضى جيدي الضبط والمرضى سيئي الضبط من حيث العلاج بالأنسولين فكان عدد المرضى المعالجين بالأنسولين في المجموعة سيئة الضبط أكبر. جدول (1).

	Well controlled group(%)	Poorly controlled group(%)	P value
Gender(Male/Female)	(16/12)	(16/36)	0.09
Type of DM (I/II)	(2/26)	(5/47)	0.38
Age(year)	(54.78±8.48)	(57.61±3.52)	0.14
Height(cm)	(166.75±5.65)	(162.88±2.03)	0.40
Body Weight(KG)	(76.53±19.09)	(75.36±17.67)	0.82
BMI	(27.62±4.8)	(29.19±2.33)	0.61
Duration of DM(year)	(10.75±2.12)	(13.85±8.37)	0.30
Hiatal Hernia	10.17(3/28)	9.61(5/52)	0.43
Insulin therapy	32.14(9/28)	55.76(29/52)	0.04

Calcium antagonist	32.14(9/28)	40.38(21/52)	0.18
Retinopathy	14.28(4/28)	57.69(30/52)	0.09
Nephropathy	17.85(5/28)	59.61(31/52)	0.07
Neuropathy	39.28(11/28)	71.15(37/52)	0.06

جدول (1) خصائص المرضى

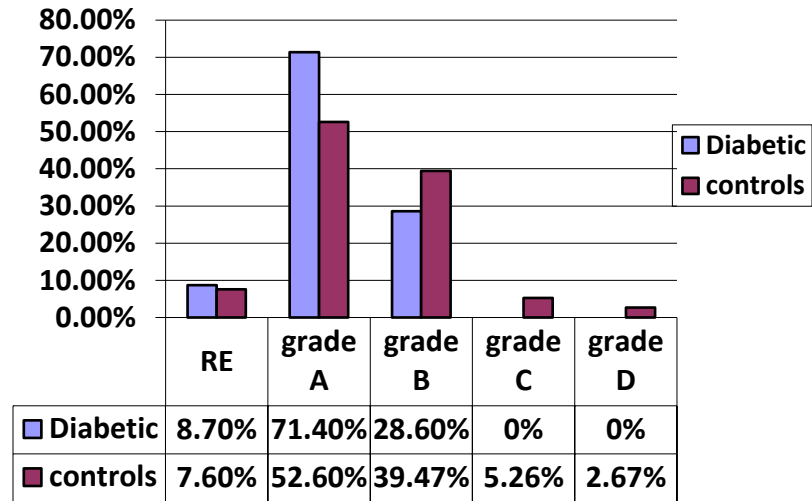
المقارنة بين المرضى السكريين و المرضى الشواهد:

كان معدل حدوث التهاب المري الجزري لدى المرضى السكريين (7/80) 8.7% بينما كان معدل حدوثه لدى المرضى الشواهد الذين أجرو التنظير الهضمي العلوي في نفس الفترة مع المرضى السكريين (38/500) 7.6%.

لم يكن هناك فارق هام احصائياً بين مجموعة المرضى السكريين و مجموعة المرضى الشواهد من حيث حدوث التهاب المري الجزري. جدول (2) + شكل (2).

كان جميع المرضى السكريين الذين لديهم التهاب مري جزري اما درجة A أو B ولم يكن هناك درجة C أو D.

لم يكن هناك فارق هام احصائياً من حيث شدة الاصابة بالتهاب المري الجزري بين المرضى السكريين و المرضى الشواهد. جدول (2) + شكل (2).



شكل (2)

	Diabetic Patients(%)	Controls(%)	P value
Incidence of RE*	8.7(7/80)	7.6(38/500)	0.51
Los angeles Classification			
A	71.4(5/7)	52.6(20/38)	0.07
B	28.6(2/7)	39.47(15/38)	
C	0	5.26(2/38)	
D	0	2.67(1/38)	

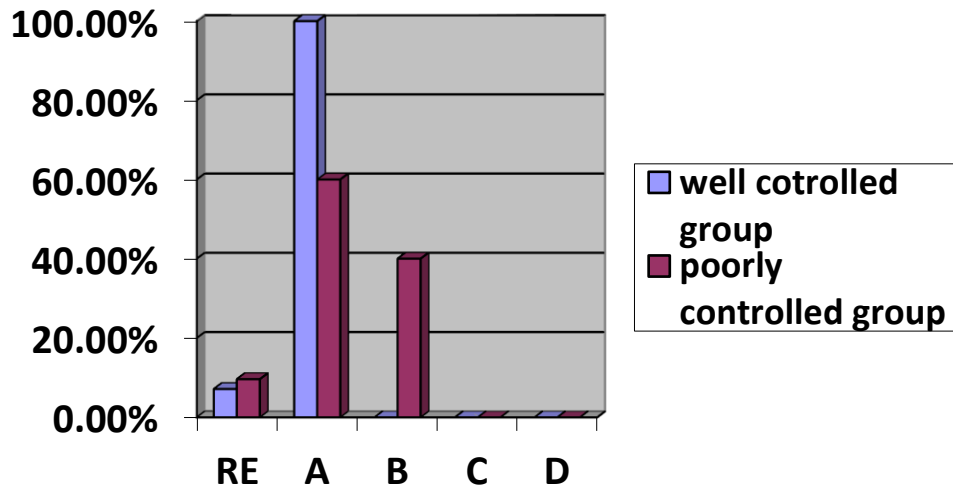
*RE=Reflux Esophagitis.

جدول (2)

المقارنة بين المرضى السكريين جيدي الضبط وسيئي الضبط:

كان معدل حدوث التهاب المري الجزري لدى المرضى السكريين جيدي الضبط 7.14(2/28) %، بينما كان معدل حدوثه لدى المرضى السكريين سيئي الضبط

(5/52)9.62%. لم يكن هناك فرق هام احصائياً بينهما أو بين شدة الإصابة بالتهاب المري الجزري. جدول(3)+شكل (3).



شكل (3)

	Well Controlled Group(%)	Poorly Controlled Group(%)	P value
Incidence of RE*	7.14(2/28)	9.62(5/52)	0.22
Los angeles classification			
A	100(2/2)	60(3/5)	0.057
B	0	40(2/5)	
C	0	0	
D	0	0	

*RE=Reflux Esophagitis.

جدول(3)

مقارنة معدل حدوث التهاب المري الجزري تبعاً لوجود اختلاطات للسكري:

تبين أنه هناك 26 مريض ليس لديه اختلاطات مزمنة للداء السكري بينما كان هناك 54 مريض لديه اختلاط واحد على الأقل من الاختلاطات التالية (اعتلال شبكية سكري-اعتلال كلية سكري-اعتلال أعصاب سكري). كان معدل حدوث التهاب المري الجزري لدى المرضى الذين لديهم اختلاط واحد على الأقل $9.25\% (5/54)$ بينما كان معدل حدوثه لدى المرضى غير المختلطين $7.69\% (2/26)$. لم يكن هناك فارق هام احصائياً بين المجموعتين السابقتين من حيث حدوث التهاب المري الجزري. جدول (4) + شكل (4).

مقارنة معدل حدوث التهاب المري الجزري تبعاً للعلاج بحاصرات الكلس:

كان معدل حدوث التهاب المري الجزري لدى المرضى الذين يأخذون حاصرات الكلس $10\% (3/30)$ بينما كان معدل حدوثه عند المرضى الذين لا يأخذون $8\% (4/50)$ ، لم يكن هنالك فارق هام احصائياً بين المجموعتين السابقتين من حيث حدوث التهاب المري الجزري. جدول (5) + شكل (5).

مقارنة معدل حدوث التهاب المري الجزري تبعاً لمدة الداء السكري:

كان معدل حدوث التهاب المري الجزري تبعاً لمدة الإصابة بالداء السكري كما يلي:

المرضى الذين لديهم داء سكري منذ أقل من 6 سنوات: $12.5\% (2/16)$

المرضى الذين لديهم داء سكري منذ 6 إلى 11 سنة: $10\% (2/20)$

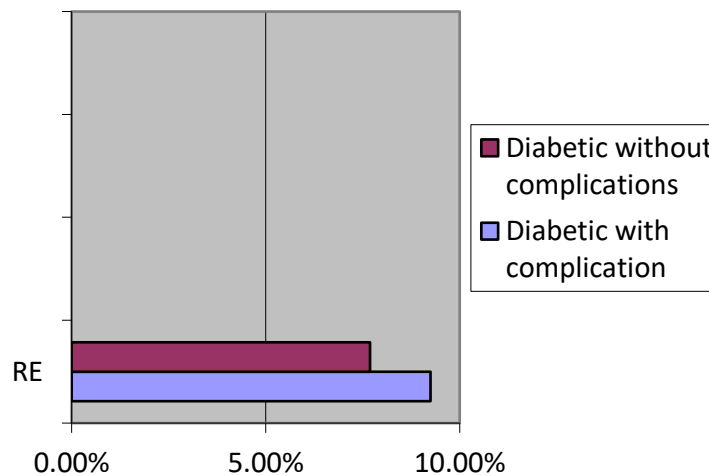
المرضى الذين لديهم داء سكري منذ 12 إلى 16 سنة: $4.16\% (1/24)$

المرضى الذين لديهم داء سكري منذ أكثر من 16 سنة: $10\% (2/20)$

لا يلاحظ هناك تزايد بالإصابة بالتهاب المري الجزري مع ازدياد مدة الإصابة بالداء السكري. شكل (6).

	Diabetic without Complications(%)	Diabetic with one complication at least(%)	P value
Incidence of RE	7.69(2/26)	9.25(5/54)	0.25

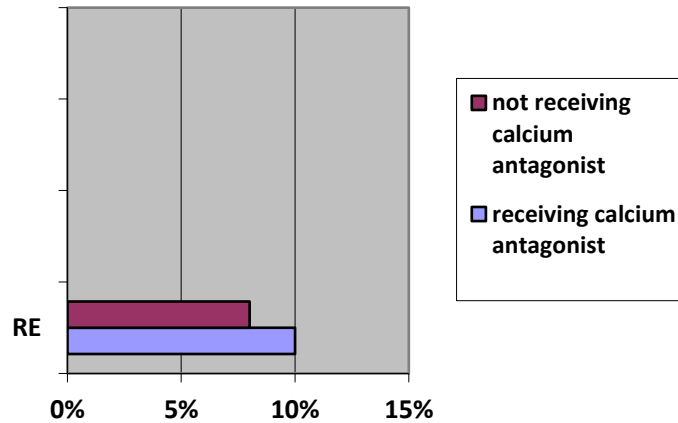
جدول (4)



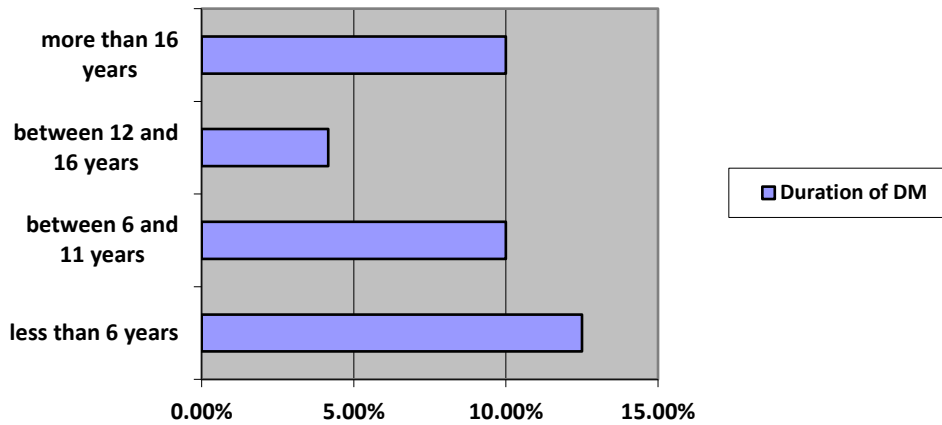
شكل (4)

	Taking calcium antagonist(%)	Not taking calcium antagonist(%)	P value
Incidence of RE	10(3/30)	8(4/50)	0.12

جدول (5)



شكل (5)

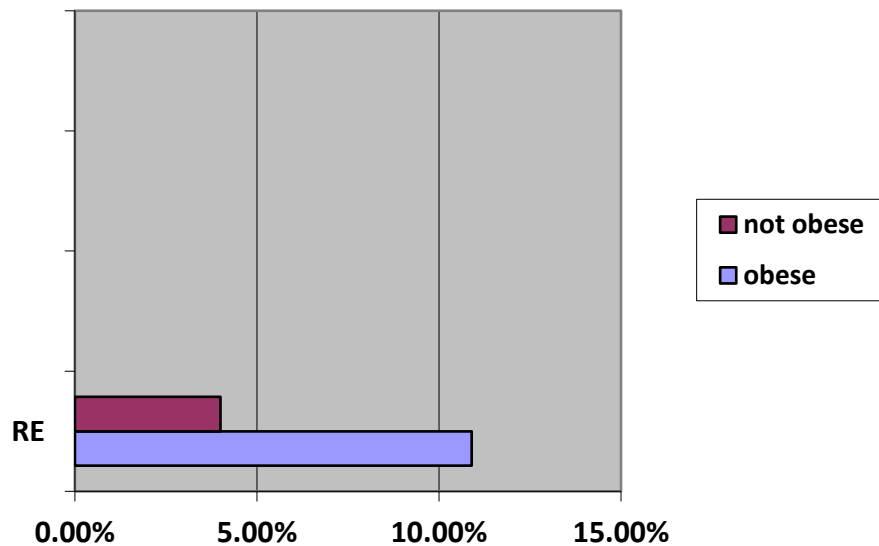


شكل (6)

مقارنة معدل حدوث التهاب المري الجزري تبعاً لمشعر كتلة الجسم:
 من أصل 80 مريض سكري كان هنالك 55 مريض بدين أو زائد الوزن ($BMI > 25$) و 25 مريض سوي الوزن. تبين أن معدل حدوث التهاب المري الجزري لدى المرضى السكريين زائدي الوزن أو المصابين بالبدانة (6/55) 10.9%، بينما كان معدل حدوثه لدى المرضى السكريين أسوياء الوزن (1/25) 4%، كان هناك فارق هام احصائياً بين المرضى السكريين زائدي الوزن و أسوياء الوزن من حيث حدوث التهاب المري الجزري. جدول (6)+(7) شكل (7).

	Patients with BMI>25 (%)	Patients with BMI≤25 (%)	P value
Incidence of RE	10.9(6/55)	4(1/25)	<u>0.03</u>

جدول (6)



شكل (7)

تم اجراء التحليل الإحصائي وحساب P value عن طريق برنامج excel 2016.

ملخص النتائج:

● النتيجة الأولى:

- معدل حدوث التهاب المري الجزي لدى المرضى الشواهد خلال سنة الدراسة (38/500) 7.6%.
- معدل حدوث التهاب المري الجزي لدى المرضى السكريين خلال سنة الدراسة (7/80) 8.7%.

• النتيجة الثانية:

الداء السكري ليس عامل خطر لالتهاب المري الجزري.

المناقشة:

مناقشة النتيجة الأولى:

في دراسة (Parkman)⁽⁹⁴⁾ 1987 كان معدل حدوث التهاب المري الجزري لدى المرضى السكريين (4/20) 20% وفي دراسة (Antwi)⁽⁸⁾ 2003 كان معدل حدوثه لدى السكريين (22/54) 40.7%، ولكن في الدراستين السابقتين كان ضبط سكر الدم عند المرضى سيئاً وكان معظمهم لديه اختلاطات سكرية.

في دراسة (Ariizumi)⁽⁶⁾ 2008 كان معدل حدوث التهاب المري الجزري لدى السكريين (15/85) 17.6% بينما كان معدل حدوثه لدى المرضى الشواهد (97/944) 10.3% في دراسة (Ha)⁽¹⁴⁾ 2016 كان معدل حدوث التهاب المري الجزري لدى السكريين 32.6% بينما كان معدل حدوثه لدى الشواهد 35.9%.

يمكن تلخيص ما سبق بالجدول التالي:

الدراسة	تاريخها	مكانها	معدل حدوث التهاب المري لدى السكريين (%)	معدل حدوث التهاب المري لدى الشواهد (%)
Parkman	1987	أمريكا	20%	-
Antwi	2003	سلوفاكيا	40.7%	-
Ariizumi	2008	اليابان	17.6%	10.3%
Ha	2016	كوريا الجنوبية	32.6%	35.9%

يُلاحظ بمقارنة النتيجة الأولى لهذا البحث مع الجدول السابق انخفاض معدل حدوث التهاب المري الجزري لدينا في سوريا (8.7% لدى السكريين، 7.6% لدى الشواهد) بالمقارنة مع البلدان المتقدمة في الغرب أو الشرق، حيث يمكن أن يعزى ذلك إلى اختلاف نمط الحياة بيننا وبينهم وخاصةً من حيث الحماية حيث يُلاحظ أن معدل حدوث التهاب المري الجزري لدينا أقرب ما يكون إلى اليابان من الدول السابقة .

مناقشة النتيجة الثانية:

بحثت عشرات الدراسات العلاقة بين الجزر المعدي المريئي و الداء السكري، إلا أن النتائج كانت متضاربة فبعض هذه الدراسات وجدت أن الداء السكري يؤهب لتطور الجزر المعدي المريئي واختلاطاته (التهاب المري الجزري-مري باريت-.....) في حين أن بعضها الآخر وجد أن السكري ليس بعامل خطر للجزر المعدي المريئي و يوضح الجدول التالي بعض هذه الدراسات:

الدراسة	تاريخها	مكانها	نتيجتها
Ariizumi ⁽⁶⁾	2008	اليابان	ليس هنالك ترابط بين السكري و الجزر المعدي المريئي.
kase ⁽⁹²⁾	2008	اليابان	ليس هنالك ترابط بين السكري و الجزر المعدي المريئي.
Chung ⁽⁹⁰⁾	2008	كوريا الجنوبية	هنالك ترابط بين المتلازمة والاستقلابية و

الجزر المعدي المريئي.			
السكري مؤهب للجزر المعدي المريئي.	اليابان	2009	Horikawa ⁽⁹¹⁾
السكري عامل خطر للجزر المعدي المريئي.	الصين	2015	Meta-)Sun ⁽⁹⁵⁾ (analysis
السكري ليس عامل خطر للجزر المعدي المريئي.	كوريا الجنوبية	2016	HA ⁽¹⁴⁾

يتفق هذا البحث مع دراسة Ariizumi-Kase-Ha ويختلف مع دراسة
Chung-Horikawa-sun.

التوصيات :

يُنصح المرضى السكريين البدينين بإنقاص وزنهم وذلك عن طريق الرياضة و
الحمية السكرية منخفضة الحريات وذلك من أجل وقايتهم من الإصابة بالتهاب
المرى الجزري. حيث تبين في هذا البحث أن البدانة عند المرضى السكريين
تؤهب لالتهاب المرى الجزري.

المراجع و المصادر

- .1 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(8):1900-20; quiz 43.
- .2 El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut*. 2007;56(6):749-55.
- .3 Iwakiri K, Sugiura T, Hayashi Y, Kotoyori M, Kawakami A, Makino H, et al. Esophageal motility in Japanese patients with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol*. 2003;38(11):1036-41.
- .4 Somi MH, Farhang S, Mirinezhad K, Jazayeri E, Nasser-Moghaddam S, Moayeri S, et al. Prevalence and precipitating factors of gastroesophageal reflux disease in a young population of Tabriz, Northwest of Iran. *Saudi Med J*. 2006;27(12):1878-81.
- .5 Rezailashkajani M, Roshandel D, Shafaei S, Zali MR. High prevalence of reflux oesophagitis among upper endoscopies of Iranian patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(6):499-506.
- .6 Ariizumi K, Koike T, Ohara S, Inomata Y, Abe Y, Iijima K, et al. Incidence of reflux esophagitis and H pylori infection in diabetic patients. *World J Gastroenterol*. 2008;14(20):3212-7.
- .7 American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74.
- .8 Antwi C, Krahulec B, Michalko L, Strbova L, Hlinskakova S, Balazovjech I. Does diabetic autonomic neuropathy influence the clinical manifestations of reflux esophagitis? *Bratislavske lekarske listy*. 2003;142-139:(5-4)04
- .9 Verne GN, Sninsky CA. Diabetes and the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998;27(4):861-74, vi-vii.
- .10 Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care*. 7-503:(3)22;1999 .
- .11 Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care*. 2001;24(2):371-81.
- .12 Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
- .13 Lee SD, Keum B, Chun HJ, Bak YT. Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus With or Without Peripheral Neuropathy. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2011;17(3):274-8.
- .14 Ha JO, Lee TH, Lee CW, Park JY, Choi SH, Park HS, et al. Prevalence and Risk Factors of Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & metabolism journal*. 2016;40(4):297-307.
- .15 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(3):308-28; quiz 29.
- .16 El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80.
- .17 Camilleri M, Dubois D, Coulie B, Jones M, Kahrilas PJ, Rentz AM, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(6):543-52.
- .18 Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008;57(10):1354-9.
- .19 Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710-7.

- .20 Vakil NB, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(8):665-8.
- .21 Kahrilas PJ, Hughes N, Howden CW. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2011;60(11):1473-8.
- .22 Brzana RJ, Koch KL. Gastroesophageal reflux disease presenting with intractable nausea. *Ann Intern Med*. 1997;126(9):704-7.
- .23 Dent J. Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):4-16.
- .24 Orlando RC. Review article: oesophageal mucosal resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(3):1-7-91
- .25 Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(12):1360-6.
- .26 Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):518-27.
- .27 Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, Vigneri S, Scarlata P, Savarino V. Management strategy for patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison between empirical treatment with esomeprazole and endoscopy-oriented treatment. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(2):267-75.
- .28 Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 2006;367(9528):2086-100.
- .29 Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1383-91, 91 e1-5.
- .30 Bredenoord AJ, Weusten BL, Smout AJ. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut*. 2005;54(12):1810-7.
- .31 Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJ. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(10):2446-53.
- .32 DeVault KR, Castell DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Arch Intern Med*. 1995;155(20):2165-73.
- .33 Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2006;64(3):313-9.
- .34 Pace F, Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(5):946-9.
- .35 Hirano I, Richter JE, Practice Parameters Committee of the American College of G. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(3):668-85.
- .36 Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1982-96.
- .37 Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Prolonged pH monitoring: Bravo capsule. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2005;15(2):307-18.

- .38 Pandolfino JE, Schreiner MA, Lee TJ, Zhang Q, Boniquit C, Kahrilas PJ. Comparison of the Bravo wireless and Digitrapper catheter-based pH monitoring systems for measuring esophageal acid exposure. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(7):1466-76.
- .39 Chander B, Hanley-Williams N, Deng Y, Sheth A. 24 Versus 48-hour bravo pH monitoring. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(3):197-200.
- .40 Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(4):740-9.
- .41 Garrean CP, Zhang Q, Gonsalves N, Hirano I. Acid reflux detection and symptom-reflux association using 4-day wireless pH recording combining 48-hour periods off and on PPI therapy. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(7):1631-7.
- .42 de Bortoli N, Martinucci I, Bertani L, Russo S, Franchi R, Furnari M, et al. Esophageal testing: What we have so far. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(1):72-85.
- .43 Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004;53(7):1024-31.
- .44 Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol*. 1995;268(1 Pt 1):G128-33.
- .45 Barham CP, Gotley DC, Mills A, Alderson D. Precipitating causes of acid reflux episodes in ambulant patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 1995;36(4):505-10.
- .46 Kahrilas PJ. Will impedance testing rewrite the book on GERD? *Gastroenterology*. 2001;120(7):1862-4.
- .47 Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1599-606.
- .48 Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(11):2619-28.
- .49 Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology*. 2006;129(3):49-63.
- .50 de Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJ, Samsom M. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(6):1349-54.
- .51 Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. *Gut*. 2007;56(6):756-62.
- .52 Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2007;132(3):883-9.
- .53 Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, Hoffman RM, Lavezo LA, Vigil JM, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1095-100.
- .54 Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(9):1940-5.
- .55 Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211.
- .56 Aslam M, Slaughter JC, Goutte M, Garrett CG, Hagaman D, Vaezi MF. Nonlinear relationship between body mass index and esophageal acid exposure in the extraesophageal manifestations of reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(8):874-8.

- .57 Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(3):376-82.
- .58 Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):965-71.
- .59 Eherer AJ, Netolitzky F, Hogenauer C, Puschig G, Hinterleitner TA, Scheidl S, et al. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(3):372-8.
- .60 Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, American Gastroenterological Association I, Clinical P, Quality Management C. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1392-413, 413 e1-5.
- .61 Hunt RH. Importance of pH control in the management of GERD. *Arch Intern Med*. 1999;159(7):649-57.
- .62 Kahrilas PJ, Fennerty MB, Joelsson B. High- versus standard-dose ranitidine for control of heartburn in poorly responsive acid reflux disease: a prospective, controlled trial. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(1):92-7.
- .63 Rohof WO, Bannink RJ, de Ruigh AA, Hirsch DP, Zwinderman AH, Boeckstaens GE. Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period. *Gut*. 2012;61(12):1670-7.
- .64 Lehmann A. Novel treatments of GERD: focus on the lower esophageal sphincter. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12 Suppl 1:103-10.
- .65 Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABA B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2003;52(4):464-70.
- .66 Cange L, Johnsson E, Rydholm H, Lehmann A, Finizia C, Lundell L, et al. Baclofen-mediated gastro-oesophageal acid reflux control in patients with established reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(5):869-73.
- .67 Boeckstaens GE, Beaumont H, Mertens V, Denison H, Ruth M, Adler J, et al. Effects of lesogaberan on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2010;139(2):409-17.
- .68 American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S62-9.
- .69 Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MI. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care*. 1995;18(12):1.65-557
- .70 Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4635-44.
- .71 Adeyoye D, Ige JO, Aderemi AV, Adeyeye N, Amoo EO, Adu A, et al. Estimating the prevalence, hospitalisation and mortality from type 2 diabetes mellitus in Nigeria: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(5):e015424.
- .72 Sullivan PW, Morimoto EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1599-603.
- .73 Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M. Maturity onset diabetes of the young--review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;3 Suppl 3:514-20.

- .74 McDonald TJ, Colclough K, Brown R, Shields B, Shepherd M, Bingley P, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(9):1028-33.
- .75 Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343:d6044.
- .76 Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345(13):971-80.
- .77 Donovan LE, Severin NE. Maternally inherited diabetes and deafness in a North American kindred: tips for making the diagnosis and review of unique management issues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4737-42.
- .78 Zoni AC, Dominguez-Berjon MF, Esteban-Vasallo MD, Sendra JM, Astray-Mochales J. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes in Madrid (Spain) and frequency of hospitalization. *Eur J Intern Med*. 2017.
- .79 Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(12):499-506.
- .80 Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. [Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome]. *Acta Med Austriaca*. 2000;27(1):27-31.
- .81 Beninato T, Kluijfhout WP, Drake FT, Lim J, Kwon JS, Xiong M, et al. Resection of Pheochromocytoma Improves Diabetes Mellitus in the Majority of Patients. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1208-13.
- .82 Koike N, Hatori T, Imaizumi T, Harada N, Fukuda A, Takasaki K, et al. Malignant glucagonoma of the pancreas diagnoses through anemia and diabetes mellitus. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2003;10(1):101-5.
- .83 Hirai H, Midorikawa S, Suzuki S, Sasano H, Watanabe T, Satoh H. Somatostatin-secreting Pheochromocytoma Mimicking Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Intern Med*. 2016;55(20):2985-91.
- .84 Izzedine H, Launay-Vacher V, Deybach C, Bourry E, Barrou B, Deray G. Drug-induced diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(6):1097-109.
- .85 den Biggelaar LJ, Sep SJ, Eussen SJ, Mari A, Ferrannini E, van Greevenbroek MM, et al. Discriminatory ability of simple OGTT-based beta cell function indices for prediction of prediabetes and type 2 diabetes: the CODAM study. *Diabetologia*. 2017;60(3):432-41.
- .86 Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*. 2007;50(11):2239-44.
- .87 Otten J, Stomby A, Waling M, Isaksson A, Tellstrom A, Lundin-Olsson L, et al. Benefits of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2017;33.(1)
- .88 Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, Garduno-Espinosa J, Gonzalez-Acevez E. Factors associated with therapy noncompliance in type-2 diabetes patients. *Salud publica de Mexico*. 2003;45(3):191-7.
- .89 Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *International journal of sports medicine*. 2000;21(1):1-12.
- .90 Chung SJ, Kim D, Park MJ, Kim YS, Kim JS, Jung HC, et al. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut*. 2008;57(10):1360-5.
- .91 Horikawa A, Ishii-Nozawa R, Ohguro M, Takagi S, Ohtuji M, Yamada M, et al. Prevalence of GORD (gastro-oesophageal reflux disease) in Type 2 diabetes and a comparison of clinical profiles between diabetic patients with and without GORD. *Diabet Med*. 2009;26(3):228-33.

- .92 Kase H, Hattori Y, Sato N, Banba N, Kasai K. Symptoms of gastroesophageal reflux in diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79(2):e6-7.
- .93 Albache N, Al Ali R, Rastam S, Fouad FM, Mzayek F, Maziak W. Epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Aleppo, Syria. *Journal of diabetes.* 2010;2.91-85:(2)
- .94 Parkman HP, Schwartz SS. Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med.* 1987;147(8):1477-80.
- .95 Sun XM, Tan JC, Zhu Y, Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(10):3085-92.