الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الفيزيولوجيا والأدوية والمداواة

دور المغنيزيوم في تحسين وظيفة البطانة الوعائية لدى مرضى ارتفـــــاع التوتر الشـــــــــرياني

رسالة مقدمة لنيل درجة الدكتوراه في الفيزيولوجيا الطبية

إعداد الطالبة : رزان السليمان

إشراف
أ.م.د. أمل الضاهر
أستاذ مساعد في قسم الفيزيولوجيا والأدوية والمداواة

إشراف مشارك
أ.د. هاشم صقر
أستاذ في قسم الجراحة

2025-2024

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

كلمة شكر

لا يسعني في نهاية هذا البحث إلا أن أتوجه بجزيل الشكر و خالص الامتنان للسادة الأساتذة
أ.م.د. أمل الضاهر المشرفة على البحث وأ.د هاشم صقر المشرف المشارك
لجهودهم الكبيرة و توجيهاتهم البناءة ومتابعتهم الحثيثة التي مكنتني من إنجاز مراحل البحث

والشكر الجزيل للأستاذ الدكتور صبحي البحري عميد كلية الطب البشري
والذي كان لتوجيهاته عظيم الأثر في نجاح البحث ولتفضله بمناقشة هذه الأطروحة
والشكر للنائب العلمي لكلية الطب البشري أ.د يوسف لطيفة

والشكر الكبير لأعضاء لجنة الحكم لمناقشة الأطروحة:
الأستاذ الدكتور مُحَمَّد علي النحاس – رئيس شعبة الأوعية في المشفى الوطني الجامعي
الأستاذ الدكتور أحمد رشيد السعدي – أستاذ أمراض القلب في كلية الطب البشري
الأستاذ الدكتور سفير حبيب – رئيس قسم الأدوية و المداواة والفيزيولوجيا

والشكر للسادة الأساتذة في قسم الفيزيولوجيا والأدوية والمداواة وذلك لدعمهم ونصحهم وتصويب خطوات إنجاز هذا البحث

والشكر للعاملين والعاملات في شعبة الأوعية والتصوير بالدوبلر وقسم المخبر والعاملين في الشعبة القلبية والعيادات الخارجية في مشفى المواساة الجامعي

والشكر للدكتور غسان حمدان لمساعدته في إنجاز مراحل الدراسة الإحصائية

والشكر لشركتي الفارس وأفاميا للصناعات الدوائية لمساهمتهم بتأمين عينات كافية من المغنيزيوم والدواء الغفل لمرضى الدراسة

والشكر لأسرتي الكريمة التي كانت مصدر دعم وتشجيع في كافة مراحل البحث

الباحثة د.رزان السليمان

جدول المحتويات

الإطار التمهيدي 16
1. المقدمة 17
2. إشكالية البحث..... 19
3. تساؤلات البحث..... 19
4. فرضيات البحث 19
5. مسلمات البحث..... 19
6. أهداف البحث..... 20
7. أهمية ومبررات البحث..... 20
8. حدود البحث..... 21
9. مناهج البحث وأدواته 21
الباب الأول المقدمة النظرية..... 23
1. الفصل الأول: ارتفاع التوتر الشرياني..... 24
1.1 الوبائيات..... 24
1.2 التعريف والتصنيف..... 25
1.3 الفيزيولوجيا المرضية..... 27
1.4 ارتفاع التوتر الشرياني الثانوي 30
1.5 ارتفاع التوتر الشرياني الإسعافي 33
1.6 تدبير ارتفاع التوتر الشرياني 34
1.6.1 قياس ضغط الدم..... 34
1.6.2 تقييم مريض الضغط 35
1.6.3 اختيار العلاج..... 36
1.6.4 تقييم الاستجابة 38

2.الفصل الثاني: بطانة الأوعية 41
2.1 مقدمة تشريحية وظيفية..... 41
2.2 وظائف الخلايا البطانية..... 43
2.2.1 الإرقاء و التخثر 44
2.2.2 سيولة الدم 48
2.2.3 انحلال الفيبرين..... 48
2.2.4 النفوذية الوعائية 49
2.2.5 عبور الكريات البيض..... 49
2.2.6 تكوين الأوعية الدموية..... 50
2.2.7 التقويض والاستقلاب..... 52
2.2.8 تنظيم المقوية الوعائية 52
2.2.8.1 تنظيم كمون الغشاء و دور شوارد الكالسيوم داخل خلوي..... 52
2.2.8.2 مضخة صوديوم بوتاسيوم..... 53
2.2.8.3 إشارة الكالسيوم في الخلايا العضلية الملساء الوعائية 55
2.2.8.4 الاتصال بين الخلايا وتنسيق الوظيفة الوعائية 56
2.2.8.5 تنظيم المقوية الوعائية المعتمد على البطانة واصطناع أكسيد الآزوت NOالبطاني 58
2.2.8.6 تخزين NO وإنتاج NO المستقل عن انزيم eNOS..... 60
2.2.8.7 وظائف أول أكسيد الآزوت NO..... 61
2.3 الببتيدات البطانية..... 62
2.3.1 الاندوتيلين 63
2.3.2 الأنجيوتانسين-2 64
2.3.3 اليوروتنسين والببتيد المتعلق به 64
2.3.4 الببتيد العصبي y..... 65
2.3.5 الببيتيد المدر للصوديوم C..... 65
2.3.6 الادرينوميدولين Adrenomedullin والببتيد المعوي الفعال وعائياً VIP 66
2.4 الاستتباب الطبيعي لبطانة الأوعية 67
2.5 اضطراب وظيفة البطانة الوعائية (ED) 69

2.6 طرق تقييم وظيفة البطانة الوعائية 71
2.6.1 تصوير الأوعية الإكليلية الكمي 72
2.6.2 التوسع الوعائي المتواسط بالجريان 72
2.6.2.1 أهمية FMD السريرية وعلاقتها مع الأمراض القلبية الوعائية 74
2.6.2.2 أهمية FMD بالمقارنة مع عوامل الخطورة القلبية الوعائية 74
2.6.2.3 الأهمية السريرية للتغيرات في قياس FMD 75
2.6.2.4 الأساس الفيزيولوجي لقياس FMD 76
2.6.2.5 الآليات المقترحة لتفسير التوسع الوعائي المحرض بالجريان..... 77
2.6.3 المؤشرات الدورانية لوظيفة البطانة 82
2.6.4 أهمية دراسة الوظيفة البطانية 83
3.الفصل الثالث: المغنزيوم..... 85
3.1 الدور الحيوي للمغنيزيوم في الخلية..... 85
3.2 توازن المغنيزيوم..... 86
3.3 نقل المغنزيوم عبر الغشاء الخلوي..... 87
3.4 التنظيم الخلوي والجزيئي للمغنزيوم 88
3.5 الحالات السريرية المرتبطة بنقص المغنزيوم عند البالغين 89
3.6 تشخيص وعلاج نقص المغنزيوم..... 90
3.7 الفحوص المخبرية وتقييم المغنيزيوم 92
الباب الثاني الدراسة العملية 93
1. الفصل الأول: أهمية وأهداف البحث 94
2. الفصل الثاني: مواد وطرائق البحث..... 95
2.1 مكان وزمان البحث..... 95
2.2 عينة البحث..... 95
2.3 معايير الاشتمال 95
2.4 معايير الاستبعاد 95

2.5 التقييم السريري..... 96
2.6 الدراسة الوعائية..... 96
2.6.1 تقييم وظيفة بطانة الأوعية بتقنية FMD 96
2.6.2 قياس سماكة بطانة الشريان السباتي (CIMT)..... 108
2.7 الدراسة المخبرية..... 112
3. الفصل الثالث: النتائج والتحليل الإحصائي 113
3.1 الدراسة الوصفية والتحليلية..... 114
3.1.1 دراسة نتائج المتغيرات الوصفية للمجموعتين ومقارنتها..... 114
3.1.2 دراسة توزع أفراد المجموعتين حسب قيم FMD و CIMT 117
3.1.3 دراسة الارتباط بين المغنزيوم ومتغيرات الدراسة 120
3.1.4 دراسة الفروق في المتغيرات بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم 124
3.1.5 دراسة الفروق في المتغيرات بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة الغفل 128
3.1.6 دراسة الفروق بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في المرحلة النهائية..... 130
3.1.7مقارنة نسبة توزع CIMT و FMD لمجموعة المغنزيوم بين المرحلتين الأساسية والنهائية: 136
3.1.8 دراسة العلاقة بين الفروق في المغنزيوم ومتغيرات الدراسة في المرحلة النهائية 138
3.1.9 منحنى ROC للتنبؤ بالتوسع الوعائي حسب تراكيز المغنزيوم النهائية 142
4. الفصل الرابع: المناقشة..... 146
4.1 دراسة العلاقة بين المغنزيوم والتوسع الوعائيFMD 146
4.2 دراسة العلاقة بين المغنيزيوم و CIMT..... 151
4.3 دراسة العلاقة بين المغنزيوم والضغط الانقباضي والانبساطي 154
4.4 دراسة العلاقة بين المغنزيوم والشحوم..... 161
4.5 دراسة العلاقة بين المغنزيوم والفيبرينوجين..... 163

4.6 دراسة العلاقة بين المغنزيوم والصفيحات 165
الفصل الخامس 168
الاستنتاجات 168
التوصيات والمقترحات 169
قائمة المراجع 170

قائمة الجداول:

جدول 1 يوضح خصائص طرق قياس وظيفة البطانة..... 73
جدول 2 المتغيرات الوصفية لمجموعة المغنزيوم في بداية الدراسة..... 114
جدول 3 المتغيرات الوصفية لمجموعة الغفل في بداية الدراسة 115
جدول 4 مقارنة المتغيرات في المرحلة الأساسية بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل 116
جدول 5 اختبار التوزع الطبيعي لمتغيرات الدراسة 117
جدول 6 توزع أفراد العينة حسب قياسات CIMT في المرحلة الاساسية..... 118
جدول 7 توزع أفراد العينة حسب نسب FMD في المرحلة الاساسية 119
جدول 8 أنواع الارتباط واتجاه العلاقة لكل نوع..... 120
جدول 9 دراسة الارتباط بين مستويات المغنزيوم ومتغيرات الدراسة..... 120
جدول 10 المتغيرات الوصفية لمجموعة المغنزيوم في المرحلة النهائية 123
جدول 11 الفروق بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم..... 124
جدول 12 المتغيرات الوصفية لمجموعة الغفل في المرحلة النهائية..... 128
جدول 13 الفروق بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة الغفل 129
جدول 14 الفروق بين المجموعتين في المرحلة النهائية 130
جدول 15 مقارنة نسبة توزع (CIMT) لمجموعة المغنزيوم بين المرحلتين الأساسية والنهائية 136
جدول 16 مقارنة نسبة توزع (FMD) لمجموعة المغنزيوم بين المرحلتين الأساسية والنهائية..... 137
جدول 17 دراسة العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم والفرق في متغيرات الدراسة..... 138
جدول 18 المساحة تحت المنحني حسب وجود أو عدم وجود نقص في التوسع الوعائي..... 143
جدول 19 الجدول المختصر لقيم الحساسية والنوعية للمغنزيوم حسب وجود أوعدم وجود نقص التوسع الوعائي. 144
جدول20 جدول التقاطع لتوزع المرضى بوجود أوعدم وجود نقص التوسع الوعائي حسب تركيز المغنزيوم النهائي145
جدول21 مقارنة النتائج مع الدراسات العالمية 167

قائمة الأشكال والرسوم البيانية:

شكل 1 يوضح خطة MASTER لتدبير ارتفاع التوتر الشرياني 34
شكل 2 يوضح وظائف الخلايا البطانية 43
شكل 3 يوضح دور الخلايا البطانية في الإرقاء والتخثر وانحلال الفبرين..... 46
شكل 4 يوضح اضطراب وظيفة البطانة..... 70
شكل 5 يوضح دور إجهاد القص في تحريض التوسع الوعائي 80
شكل 6 يوضح دور جريان الدم في حدوث التوسع الوعائي..... .81
شكل 7 التظاهرات المرضية لنقص المغنزيوم على مستوى أجهزة الجسم المختلفة 90
شكل 8 يوضح طريقة إجراء FMD.....100
شكل 9 يوضح وصف تقنية FMD في تقييم التوسع الوعائي المتواسط بالبطانة.....102
شكل 10 يوضح المراحل الزمنية في حدوث التوسع الوعائي FMD 103
شكل 11 يوضح القيم المرجعية للتوسع الوعائي FMD.....104
شكل 12 يوضح قطر الشريان العضدي قبل وبعد التوسع FMD=7.5 %.....105
شكل 13 يوضح قطر الشريان العضدي قبل وبعد التوسع FMD=4.7%.....106
شكل 14 يوضح قطر الشريان العضدي قبل وبعد التوسع FMD=2.1% 107
شكل 15 يمثل سماكة طبيعية لبطانة الشريان السباتي 110
شكل 16 يمثل بداية تسمك لبطانة الشريان السباتي.....110
شكل 17 يمثل تسمك شديد لبطانة الشريان السباتي.....111
شكل 18 يمثل الحد الأعلى لسماكة بطانة الشريان السباتي 111
شكل 19 يوضح نموذج عن استمارات المرضى.....112
شكل 20 يوضح توزع مجموعتي الغفل والمغنزيوم في المرحلة الأساسية حسب CIMT.....118
شكل 21 يوضح توزع مجموعتي الغفل والمغنزيوم في المرحلة الأساسية حسب FMD.....119
شكل 22 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و FMD 121
شكل 23 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و DBP 121
شكل 24 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و العمر 121
شكل 25 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و HDL 121

شكل 26 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و SBP.....121
شكل 27 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و CIMT 121
شكل 28 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و LDL 122
شكل 29 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و MPV 122
شكل 30 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و PDW 122
شكل 31 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و FIB 122
شكل 32 مخطط بياني يظهر الفرق في SBP بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم.....125
شكل 33 مخطط بياني يظهر الفرق في DBP بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم.....125
شكل 34 مخطط بياني يظهر الفرق في CIMT بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم.....125
شكل 35 مخطط بياني يظهر الفرق في FMD بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم.....126
شكل 36 مخطط بياني يظهر الفرق في Mg بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم.....126
شكل 37 مخطط بياني يظهر الفرق في HDL بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم.....126
شكل 38 مخطط بياني يظهر الفرق في LDL بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم.....127
شكل 39 مخطط بياني يظهر الفرق في MPV بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم.....127
شكل 40 مخطط بياني يظهر الفرق في PDW بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم.....127
شكل 41 مخطط بياني يظهر الفرق في FIB بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم.....128
شكل 42 مخطط بياني يظهر الفرق في SBP بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في المرحلة النهائية.....131
شكل 43 مخطط بياني يظهر الفرق في DBP بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في المرحلة النهائية.....131
شكل 44 مخطط بياني يظهر الفرق في CIMT بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في المرحلة النهائية.....132
شكل 45 مخطط بياني يظهر الفرق في FMD بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في المرحلة النهائية.....132
شكل 46 مخطط بياني يظهر الفرق في Mg بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في المرحلة النهائية.....133
شكل 47 مخطط بياني يظهر الفرق في HDL بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في المرحلة النهائية.....133
شكل 48 مخطط بياني يظهر الفرق في LDL بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في المرحلة النهائية.....134
شكل 49 مخطط بياني يظهر الفرق في MPV بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في المرحلة النهائية.....134
شكل 50 مخطط بياني يظهر الفرق في PDW بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في المرحلة النهائية.....135
شكل 51 مخطط بياني يظهر الفرق في FIB بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في المرحلة النهائية.....135

شكل 52 مقارنة نسبة توزع (CIMT) لمجموعة المغنزيوم بين المرحلتين الأساسية والنهائية 136
شكل 53 مقارنة نسبة توزع (FMD) لمجموعة المغنزيوم بين المرحلتين الأساسية والنهائية.....137
شكل 54 مخطط بياني يُظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم و SBP.....139
شكل 55 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم و DBP 139
شكل 56 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم و CIMT.....139
شكل 57 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم و FMD.....140
شكل 58 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم و HDL.....140
شكل 59 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم و LDL 140
شكل 60 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم و MPV.....141
شكل 61 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم و PDW.....141
شكل 62 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم و FIB.....141
شكل 63 منحنى ROC لقيم المغنزيوم في نهاية الدراسة حسب وجود أوعدم وجود نقص في التوسع الوعائي ...142

Abbreviations List قائمة الاختصارات

HT	Hypertension
NO	Nitric Oxide
ED	Endothelial Dysfunction
FMD	Flow Mediated Dilation
CIMT	Carotid Intima Media Thickness
LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprtein
HMOD	Hypertension Mediated Organ Damage
MPV	Mean Platelet Volume
PDW	Platelet Distribution Width
FIB	Fibrinogen
AHA	American Heart Association
ACC	American Community of Cardiology
EDCF	Endothelium-Derived Contracting Factor
EDRF	Endothelium-Derived Relaxing Factor
TOD	Target Organ Dysfunction
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
OSA	Obstuctive Sleep Apnea
SS	Shear Stress
eNOS	Endothelium NO Synthase
ESC	European Society of Cardiology

الملخص

خلفية البحث وهدفه:

ارتفاع التوتر الشرياني هو اضطراب شائع وسبب رئيسي للوفيات المبكرة في العالم، وتعد بطانة الأوعية أساس استتباب عمل القلب والأوعية الدموية كما يمثل اضطراب وظيفة بطانة الأوعية Endothelial Dysfunction (ED) الخطوة الأولى في الآلية الإمراضية لأمراض القلب والأوعية والتصلب العصيدي. تشير الدراسات إلى دور محتمل للمغنزيوم في تحسين وظيفة بطانة الأوعية ودعم التوسع الوعائي ، لذلك فقد هدف البحث إلى تقييم تأثير المغنزيوم على وظيفة بطانة الأوعية لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني من خلال تأثيره على التوسع الوعائي وبنية جدار الوعاء الدموي.

مواد وطرائق البحث:

تمَ إجراء دراسة سريرية عشوائية ثنائية التعمية مضبوطة بالغفل على 128 مشارك من مرضى ارتفاع التوتر الشرياني الأساسي المعالجين وتبلغ أعمارهم أكثر من 18 سنة، وقُسمت العينة عشوائياً إلى مجموعتين: مجموعة الغفل ضمَت 64 مشارك (31 ذكور و33 إناث) تم إعطاؤهم دواء وهمي وهو حبوب النشاء حبة واحدة يومياً لمدة 6 أشهر ومجموعة المغنزيوم ضمَت 64 مشارك (32 ذكور و32 إناث) تم إعطاؤهم المغنزيوم الفموي بمقدار 250 ملغ حبة واحدة يومياً لمدة 6 أشهر. تمَ إجراء التقييم السريري والدراسة الوعائية من خلال دراسة التوسع الوعائي المتواسط بالجريان Flow Mediated Dilation (FMD) وقياس سماكة الطبقة الباطنة والوسطى للشريان السباتي Carotid Intima Media Thickness (CIMT) والدراسة المخبرية بتقييم HDL و LDL ومغنزيوم المصل والفيبرينوجين وحجم الصفيحات الوسطي MPV وذلك للمجموعتين في المرحلة البدئية عند الدخول بالدراسة وفي المرحلة النهائية بعد 6 أشهر.

النتائج:

أظهرت النتائج نقص متوسط الضغط الانقباضي في مجموعة المغنزيوم عند نهاية الدراسة بالمقارنة مع مجموعة الغفل فكان على التوالي (152.95±9.97 mmHg , P=0.04 , 149.47±9.94) وكذلك نقص متوسط الضغط الانبساطي (94.37±5.41 mmHg , P=0.02 , 91.95±6.12) كما أظهرت النتائج زيادة نسبة التوسع الوعائي FMD في مجموعة المغنزيوم بالمقارنة مع مجموعة الغفل في نهاية الدراسة

(5.59±0.66 % , P=0.00 , 8.38±1.55) وأظهرت أيضاً نتائج المرحلة النهائية لمجموعة المغنزيوم بالمقارنة مع المرحلة البدئية نقص في متوسط الضغط الانقباضي (154.81±9.62 mmHg , P=0.00 , 149.47±9.94) ونقص في متوسط الضغط الانبساطي (95.16±5.77 mmHg , P=0.00 , 91.95±6.12) وزيادة نسبة التوسع الوعائي FMD (5.52±0.08 % , P=0.00 , 8.38±1.55) كما أظهرت الدراسة وجود علاقة ارتباط سلبية بين فروق تراكيز المغنزيوم وفروق الضغط الانبساطي (r = -0.66 , P=0.001) وعلاقة ارتباط إيجابية بين فروق تراكيز المغنزيوم وفروق FMD (r =0.76 , p=0.00) ولم تظهر الدراسة فارق إحصائي هام في مستويات الشحوم والفيبرينوجين وحجم الصفيحات الوسطي وسماكة الطبقة الباطنة والوسطى للشريان السباتي بين مجموعتي المغنزيوم والغفل. عند القيمة 2.185 mg/dl لتركيز مغنزيوم المصل حصلنا على حساسية 84.6% ونوعية 90.2% للتفريق بين مجموعتي مرضى ارتفاع التوتر الشرياني مع أو بدون نقص في التوسع الوعائي وأظهر اختبار كاي مربع للاستقلالية وجود علاقة ارتباط حقيقية ذات دلالة إحصائية بين المغنزيوم والتوسع الوعائي (P=0.00).

الاستنتاج: يحسن المغنزيوم التوسع الوعائي لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني وترتبط مستوياته المصلية بشكل هام مع زيادة نسبة التوسع ويمكن أن يساعد في إنقاص الضغط الانقباضي والانبساطي . ولم يؤثر المغنزيوم بشكل هام على مستوى الشحوم والفيبرينوجين وحجم الصفيحات الوسطي وسماكة الطبقة الباطنة والوسطى للشريان السباتي .

الكلمات المفتاحية: ارتفاع التوتر الشرياني– بطانة الأوعية– المغنزيوم – التوسع الوعائي المتواسط بالجريان FMD – سماكة الطبقة الباطنة والوسطى للشريان السباتي CIMT.

الإطار التمهيدي

1.المقدمة:

ارتفاع التوتر الشرياني Hypertension (HT) هو أحد الاضطرابات الأكثر شيوعاً في العالم، وسبب رئيسي لأمراض القلب والأوعية وتشير تقارير منظمة الصحة العالمية إلى أن حوالي 1.28 مليار من البالغين في العالم الذين تتراوح أعمارهم بين 30 إلى 79 عام لديهم ارتفاع توتر شرياني ويعيش معظمهم في البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل، وفي نفس الوقت فإن أقل من نصف المرضى يتم تشخيصهم وعلاجهم وإن 20% من المرضى المعالجين يكون لديهم الضغط مضبوطاً، كما يعد ارتفاع التوتر الشرياني سبباً رئيسياً للوفاة المبكرة في العالم حيث يساهم في حدوث 96 ألف حالة وفاة سنوياً، لذلك فقد توجهت الدراسات للبحث عن استراتيجيات علاجية يمكن أن تؤدي إلى تحسين تدبير ارتفاع التوتر الشرياني وإنقاص الخطورة الوعائية المرتبطة به [1,2,3] .

تلعب بطانة الأوعية دوراً أساسياً في فيزيولوجيا القلب والأوعية من خلال تأثيرها في تنظيم المقوية الوعائية واصطناع أكسيد الآزوت (NO) والبروستاغلاندينات وعوامل توسع وعائي أخرى[4] ، وتحدث أذية الخلية البطانية في عدة أجزاء من السرير الوعائي في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني حيث يمثل اضطراب وظيفة بطانة الأوعية (ED) Endothelial Dysfunction الخطوة الأولى في الآلية الإمراضية لأمراض القلب والأوعية ، ويتميز بتقبض وعائي وتفعيل صفيحي والتحول إلى حالة مؤهبة للالتهاب والتخثر مما يساهم في تعزيز التهاب جدار الوعاء وتشكل الخثار في الشرايين[5]. وأشارت الدراسات إلى الدور الرئيسي للصفيحات الدموية وبطانة الأوعية في تفعيل الالتهاب وتطور التصلب العصيدي حيث يترافق اضطراب وظيفة البطانة والتفعيل الصفيحي بشكل مستقل مع زيادة الخطورة القلبية الوعائية [6] .

يعد المغنزيوم شاردة هامة لها دور حيوي في مختلف العمليات الفيزيولوجية داخل الجسم بما فيها وظائف الخلية والنقل العصبي والتقلص العضلي ويلعب المعنزيوم دور عامل مساعد CO-Factor في مئات التفاعلات الإنزيمية، و يتواجد 99% من مغنزيوم الجسم في الحيز داخل خلوي حيث يحتل المرتبة الثانية بعد شاردة البوتاسيوم بينما أقل

من 1% من مغنزيوم الجسم الكلي يكون في الدم، وتشير الدراسات إلى أن نقص المغنزيوم شائع وغالباً ما يبقى غير مشخص[7] . وتشير الدراسات الوبائية إلى أن محتوى المغنزيوم في الوارد اليومي أصبح أقل بنسبة (30–50%) من الكمية المنصوح بها وتتراوح أعراض نقصه من رجفان خفيف وضعف عام إلى اختلاط شديد مثل اضطراب نظم القلب [8,9] ، كما أن نقص المغنزيوم المزمن يمكن أن يترافق مع زيادة خطورة ارتفاع التوتر الشرياني وتغير استقلاب الشحوم والتصلب العصيدي والمتلازمة الاستقلابية والداء السكري[10]، وتشير الدراسات إلى أن المغنزيوم يلعب دوراً هاماً في تنظيم التوتر الشرياني من خلال التأثير في المقوية الوعائية وتحسين الاستجابة للاسترخاء الوعائي وإنقاص المقاومة الوعائية المحيطية بسبب علاقته التنافسية مع الكالسيوم[11] ، ويمكن أن يؤهب نقص المغنزيوم لحدوث اضطراب في وظيفة بطانة الأوعية (ED) والذي يمثل حدثاً مبكراً في التكون العصيدي Atherogenesis ، حيث لوحظ أن نقص المغنزيوم خارج خلوي يؤثر على الخلايا البطانية المستنبتة ويُحفز تطورها إلى نمط ماقبل خثاري مما يقترح المغنزيوم كعامل مساعد في الوقاية من التصلب العصيدي[12] .

أظهرت بعض الدراسات تأثير ايجابي لإعطاء المغنزيوم في تحسين وظيفة البطانة ففي دراسة Cunha [13] تبين أن إعطاء المغنزيوم لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني أدى إلى تحسن في وظيفة البطانة الوعائية وزيادة التوسع المتواسط بالجريان FMD و نقص في الضغط الانقباضي والانبساطي لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني. وفي دراسة Xi zhang [14]وجد أن إعطاء المغنزيوم بمقدار 368 mg يومياً لمدة 3 أشهر أدى إلى نقص بمقدار (2 و 1.78) mmHg في الضغط الانقباضي والانبساطي على التوالي وترافقت التأثيرات الخافضة للضغط مع زيادة مستوى مغنزيوم المصل مما اقترح وجود تأثير سببي للمغنزيوم في خفض الضغط ، وفي دراسة Cunha [15] التي شملت 42 مريض ارتفاع توتر شرياني أظهرت ارتفاع مستويات الضغط الانقباضي والانبساطي مع نقص في قيم FMD في مجموعة المرضى الذين لديهم نقص مستوى مغنزيوم المصل مع وجود علاقة ارتباط بين نقص المغنزيوم واضطراب وظيفة البطانة.

تشير نتائج هذه الدراسات إلى الدور المحتمل للمغنزيوم في تحسين وظيفة بطانة الأوعية لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني، والذي يمكن تفسيره من خلال تأثير المغنزيوم في دعم التوسع الوعائي وتخفيف الإجهاد التأكسدي وإنقاص خطورة التصلب العصيدي تحت السريري.

2. إشكالية البحث:

يعد مرضى ارتفاع التوتر الشرياني أكثر عرضة للإصابة باضطراب في وظيفة بطانة الأوعية وتغير في بنية جدار الوعاء الدموي وتصلب الشرايين، لذلك فإن المشكلة العلمية تكمن في البحث عن تدابير آمنة وفعالة من أجل دعم وظيفة البطانة الوعائية لديهم وتخفيف خطورة التصلب العصيدي تحت السريري وتحقيق ضبط أفضل لضغط الدم.

3.تساؤلات البحث:

- هل يؤدي إعطاء المغنزيوم الفموي إلى تحسين وظيفة بطانة الأوعية الدموية وتخفيف خطورة التصلب العصيدي لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني ؟
- هل يؤدي إعطاء المغنزيوم الفموي إلى نقص في الضغط الانقباضي والانبساطي ؟

4.فرضيات البحث:

افترض البحث وجود تأثير إيجابي للمغنزيوم الفموي في تحسين وظيفة بطانة الأوعية الدموية، وتخفيف خطورة التصلب العصيدي تحت السريري والمساعدة في ضبط الضغط الانقباضي والانبساطي في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني.

5.مسلمات البحث:

تعد بطانة الأوعية أساس استتباب عمل القلب والأوعية الدموية، ويحدث اضطراب وظيفة بطانة الأوعية بشكل شائع في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني، وإن تحسين وظيفة بطانة الأوعية وحمايتها من التراجع الوظيفي يتأثر بعوامل

عديدة، وقد أظهرت بعض الدراسات تأثير إيجابي لإعطاء المغنزيوم الفموي في تحسين وظيفة بطانة الأوعية عند مرضى ارتفاع التوتر الشرياني.

6.أهداف البحث:

يهدف البحث إلى :

– تقييم تأثير المغنزيوم على وظيفة البطانة كعامل مساعد في زيادة التوسع الوعائي المتواسط بالجريان FMD.

– تقييم تأثير المغنزيوم على التصلب العصيدي تحت السريري كعامل مساعد في تحسين استقلاب الشحوم وإنقاص سماكة بطانة الشريان السباتي (CIMT).

– دراسة تأثير المغنزيوم على الضغط الانقباضي والانبساطي في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني الأساسي.

7.أهمية ومبررات البحث:

– يعتبر ارتفاع التوتر الشرياني من الاضطرابات الشائعة والهامة التي تؤثر على نوعية الحياة لدى المريض، وعلى الرغم من الاستعمال الواسع للأدوية الخافضة للضغط فإن ارتفاع التوتر الشرياني لا يزال سبباً رئيسياً لأمراض القلب والأوعية والوفيات الباكرة في العالم.

– يعد المغنزيوم عنصر طبيعي وآمن نسبياً وغير مكلف وتناوله سهل ومتوفر ولا يزال استخدامه مثاراً للجدل حيث أظهرت الدراسات نتائجاً متباينةً لتأثير المغنزيوم وقد يعود ذلك لاختلاف نوع المغنزيوم وجرعته ومدة إعطائه بالإضافة إلى اختلاف عوامل الخطورة لدى المرضى.

8. حدود البحث:

للبحث محددات عديدة أبرزها:

- ضعف القدرة المخبرية على تقييم تركيز المغنزيوم داخل الخلوي حيث تم الاعتماد على قياس مستويات مغنزيوم المصل.
- تم إعطاء المغنزيوم على شكل أكسيد المغنزيوم ويمكن لأشكال دوائية أخرى أن تحقق توافر حيوي أكثر من أكسيد المغنزيوم.
- عدم القدرة على تقييم المرضى لفترة زمنية أطول بسبب صعوبات التواصل والخوف من فقد المتابعة والاتصال مع المرضى.

9.مناهج البحث وأدواته:

- اعتمد البحث على إجراء دراسة سريرية عشوائية ثنائية التعمية مضبوطة بالغفل.

- مكان وزمان البحث: تم إجراء البحث في مشفى المواساة الجامعي في قسم العيادات الداخلية وعيادة أمراض الأوعية وجراحتها وقسم المخبر وقد أجري البحث في الفترة الواقعة مابين 2021/2 إلى 2024/5.

- عينة البحث: تشمل مرضى ارتفاع التوتر الشرياني الأساسي غير المختلط (128) من الذكور والإناث بعمر أكثر من 18 سنة، وبعد الحصول على البيانات المطلوبة للمشاركين في الدراسة ممن يحققون معايير الاشتمال تم أخذ موافقتهم المستنيرة على الدخول بالدراسة، ثم قُسموا عشوائياً إلى مجموعتين: مجموعة المغنيزيوم تم إعطاؤها أكسيد المغنيزيوم 250 ملغ حبة واحدة يومياً عن طريق الفم لمدة 6 أشهر ومجموعة الغفل التي تم إعطاؤها حبوب النشاء حبة واحدة يومياً لمدة 6 أشهر، وتم إجراء التقييم السريري والدراسات الوعائية والفحوص المخبرية للمجموعتين في المرحلة البدئية وفي المرحلة النهائية للدراسة.

الفحص السريري: تم الحصول على قصة سريرية مفصلة مع قياس الضغط في الشريان العضدي للمشاركين.

الدراسة الوعائية: تم تقييم وظيفة بطانة الأوعية باستخدام تقنية غير باضعة وهي التوسع الوعائي المتواسط بالجريان للشريان العضدي (FMD) وتم قياس سماكة بطانة الشريان السباتي (CIMT) وذلك باستخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية عالية الدقة.

الفحوص المخبرية: تم جمع عينات الدم الوريدي من المشاركين بعد صيام 12 ساعة وتم توزيعها على أنابيب جافة لمعايرة البروتين الشحمي منخفض الكثافة (Low Density Lipoprotein(LDL والبروتين الشحمي عالي الكثافة (High Density Lipoprtein (HDL وقياس مغنزيوم المصل بالطريقة الكيميائية الآلية وعلى أنابيب سترات الصوديوم لإجراء معايرة فيبرينوجين البلازما وعلى أنابيب تحوي مانع تخثر (EDTA) لقياس مناسب الصفيحات (حجم الصفيحات الوسطي MPV – عرض توزع الصفيحات PDW) باستخدام جهاز التحليل الدموي الآلي.

الباب الأول

المقدمة النظرية

1.الفصل الأول

ارتفاع التوتر الشرياني

Hypertension

1.1 الوبائيات:

يعتبر ارتفاع التوتر الشرياني (HT) التشخيص البدئي الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة الأمريكية وأكثر الأمراض المؤثرة على الصحة العامة شيوعاً في العالم ، ورغم كثرة الأبحاث في السنوات الأخيرة فإن الأسباب الحقيقية لمعظم حالات ارتفاع التوتر الشرياني لا تزال غير معروفة وبنفس الوقت فإن تناقص ضبط الضغط الشرياني في عموم الناس أدى إلى زيادة نسبة المراضة والوفيات المرافقة له، لذلك يُشكّل ارتفاع التوتر الشرياني عبئاً صحياً عالمياً، وأحد عوامل الخطورة المؤهبة لحدوث الداء القلبي الإكليلي الذي يشكل السبب الأول للوفيات في العالم ولحدوث السكتة التي تعد السبب الثالث للوفيات في العالم[16,17].

يبلغ عدد المصابين بارتفاع التوتر الشرياني 86 مليون بالغ تقريباً في الولايات المتحدة حسب الجمعية الأمريكية لأمراض القلب American Heart Association أي بمعدل انتشار 34% مع وجود اختلافات عرقية حيث يكون معدل الحدوث والاختلاطات أعلى في العرق الأسود، كما أنه يكون أكثر انتشاراً لدى الرجال في الأعمار الأصغر من 50 سنة بينما توجد زيادة واضحة في الضغط الانقباضي عند النساء منذ العقد الثالث وبعد انقطاع الطمث ويصبح معدل انتشاره عند النساء بعد عمر 65 سنة أعلى من الرجال [18]، كما تبلغ نسبة انتشاره عالمياً 26% في البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 30–79 سنة وإن ثلثي المصابين يعيشون في الدول ذات الدخل المنخفض والمتوسط ومن المتوقع أن ترتفع نسبة المصابين عالمياً لذلك فإن الجهود مستمرة لاتخاذ استراتيجيات الوقاية للحد من زيادة انتشاره وتعزيز الوعي حول أهمية الالتزام بالعلاج [16,19].

1.2 التعريف والتصنيف:

حسب التوصيات العالمية في الوقت الحاضر والتوصيات الأوروبية عام 2018 فإن الضغط الشرياني يُعرف بقيم ضغط انقباضي أعلى من 140 و/أو انبساطي أعلى من 90 mmHg بعد قياسه أكثر من مرة بمعدل متوسط قياسين[20,21] ، وتبدو العلاقة بين أرقام الضغط والإمراضيات المرتبطة به كمية أكثر منها نوعية حيث يمكن أن تبدأ الأمراض القلبية الوعائية والكلوية أحياناً من 115 و 75 mmHg وقد وجدت الدراسات أن كل ارتفاع 20 mmHg في الانقباضي أو 10 mmHg في الانبساطي يؤدي إلى تضاعف في خطورة الأمراض القلبية الوعائية وحدوث السكتات [21,22,23,24]، ويعتبر الضغط الانقباضي عامل تنبؤ أفضل من الانبساطي للحوادث الوعائية بعد العقد الخامس من العمر، بينما يترافق ارتفاع الضغط الانبساطي مع زيادة الخطورة في الأعمار الصغيرة، ولكن الدراسات الحديثة تشير إلى زيادة الخطورة القلبية الوعائية مع ارتفاع الضغط الانقباضي أوالانبساطي على حدٍ سواء في الأعمار الصغيرة [25,26] .

إن تصنيف المرض ضروري لوضع خطة العلاج الخاصة بكل مريض، حيث يترافق ارتفاع التوتر الشرياني غالباً مع عوامل خطورة أخرى تزيد بدورها الخطورة القلبية الوعائية منها اضطراب شحوم الدم وعدم تحمل الغلوكوز والداء السكري أو وجود داء قلبي وعائي أو داء كلوي أو قصة ارتفاع توتر شرياني حملي أو انقطاع الطمث الباكر لدى النساء بالإضافة إلى عدد كبير من العوامل المتعلقة بالبيئة ونمط الحياة ، كما يعتبر وجود أذية عضو متواسطة بالضغط Hypertension Mediated Organ Damage (HMOD) مرحلة متوسطة هامة في التحول إلى مرض سريري وعاملاً أساسياً في زيادة الخطورة، وإن وجود الداء السكري يصنف كعامل مستقل يؤثر على الخطورة القلبية بغضَ النظر عن وجود أذية عضو أو داء قلبي أو كلوي [27,28,29,30].

ويجب التمييز بين مراحل ارتفاع التوتر الشرياني كالتالي [20] :

مرحلة 1 : ارتفاع توتر شرياني غير مختلط أي بدون أذية عضو متواسطة بالضغط (HMOD) أو وجود داء قلبي وعائي ولكن يتضمن داء كلوي مزمن درجة 1 و2.

مرحلة 2 : وجود أذية عضو متواسطة بالضغط (HMOD) أو داء كلوي مزمن درجة 3 أو داء سكري.

مرحلة 3 : وجود داء قلبي وعائي أو داء كلوي مزمن درجة 4 أو 5.

إن حوالي 90–95% من حالات ارتفاع التوتر الشرياني لدى البالغين هي ارتفاع توتر شرياني بدئي (أساسي) Essential HT والتي يتم تشخيصها بعد استبعاد الأسباب الثانوية و5–10% منها هي ارتفاع توتر شرياني ثانويSecondary HT، ويشكل فرط الألدوستيرون البدئي 30% من حالات ارتفاع التوتر الشرياني المقاوم Resistant HT عندما يبقى الضغط أعلى من 140/90 رغم تناول علاج يشمل 3 أنواع أو أكثر من الأدوية الخافضة للضغط أحدها من مدرات التيازيد.

وبشكل خاص فإن الحالات الشديدة لارتفاع التوتر الشرياني تُعرف بارتفاع ضغط أكثر من 180/120 mmHg ويمكن أن تترافق مع اضطراب وظيفة عضو هدف Target Organ Dysfunction (TOD) والتي تتضمن[31,32]:

- وجود اضطرابات عصبية: مثل اعتلال الدماغ بارتفاع التوتر الشرياني، حادث وعائي دماغي، نزف تحت العنكبوتي، نزف داخل القحف.
- وجود اضطرابات قلبية وعائية: مثل نقص تروية قلبية، اضطراب حاد في وظيفة البطين الأيسر، وذمة رئة حادة، تسلخ الأبهر، ذبحة صدرية غير مستقرة.
- وجود اضطرابات أخرى: مثل قصور كلوي حاد، اعتلال شبكية، إرجاج حملي، فقر دم انحلالي، اعتلال أوعية دقيقة.

ومع استعمال الأدوية الخافضة للضغط تناقص حدوث ارتفاع التوتر الشرياتي الإسعافي من 7% إلى حوالي 1% وازداد معدل البقيا لمدة سنة المترافق مع هذه الحالة من 20% قبل عام 1950 إلى أكثر من 90% عند استعمال العلاج الدوائي المناسب[33,34].

1.3 الفيزيولوجيا المرضية:

يُقسم ارتفاع التوتر الشرياني (HT) إلى شكل بدئي (أساسي) وشكل ثانوي له أسباب محددة ويمكن أن يكتشف في نسبة قليلة من المرضى. إن الآليات الإمراضية لارتفاع التوتر الشرياني الأساسي متعددة العوامل ومعقدة[35] ، وهناك عدة آليات تنظم ضغط الدم منها (الوسائط الخلطية، الفعالية الوعائية، حجم الدم الجائل، قطر الأوعية، لزوجة الدم، نتاج القلب، مرونة الأوعية الدموية، التنظيم العصبي) كما يوجد عوامل عديدة تتداخل في الآلية الإمراضية مثل الاستعداد الوراثي وزيادة وارد الملح في الطعام وزيادة الفعالية الودية واحتباس الماء والصوديوم في الكلية [36] ، ويمكن أن ينشأ من تداخل معقد بين عدة جينات وراثية وعدد كبير من العوامل البيئية مع التقدم في العمر[37,38] مما يسبب العديد من التغيرات في الآليات المنظمة للقلب والأوعية تؤدي إلى زيادة في المقاومة الوعائية الجهازية والتي تمثل الاضطراب الحركي الدموي الرئيسي المسؤول عن ارتفاع الضغط في معظم المرضى[39]. يوجد دليل حديث في السنوات الأخيرة يشير إلى أن ارتفاع التوتر الشرياني له مكون وراثي بنسبة 33–57% [40,41,42] وتم الإشارة إلى أكثر من 1000 عامل وراثي وتحديد تأثيراتها الفيزيولوجية الإمراضية والكيميائية الحيوية [43,44]، بالإضافة إلى أن ظاهرة فوق الجينات Epigenetic مثل متيلة الدنا DNA Methylation وتعديل الهيستون Histone Moddification والتي تلعب دوراً في الفيزيولوجيا المرضية لارتفاع التوتر الشرياني وعلى سبيل المثال فإن الحمية عالية الملح تؤدي إلى تغير في الكليونات ناتج عن متيلة DNA كما أن حرمان الأم من الماء وتحديد البروتين خلال الحمل يزيد التعبير عن جملة رينين– أنجيوتنسين لدى الجنين[45]، وكذلك فإن الشدة الذهنية تحرض ميتيلاز الدنا methylase والذي يعزز استجابة الجهاز العصبي الذاتي، وإن متيلة الجين المثبط لإنزيم بروتياز السيرين يمكن أن ينبئ بحالة ماقبل إرجاج لدى الحوامل، وأما الجينات المفردة المسببة لارتفاع التوتر الشرياني فهي نادرة

وتتضمن متلازمة ليدل Liddle ومتلازمة زيادة الكورتيكوئيدات المعدنية ونقص الألدوستيرون الكاذب نمط 2 [46] ، كما أضيفت عوامل بيئية جديدة تساهم في ارتفاع الضغط أهمها تلوث الهواء والضجيج [47,48].

تحدث تغيرات عديدة في آليات تنظيم وظائف القلب والأوعية تساهم في الارتفاع المزمن لضغط الدم ومنها تغيرات في جملة رينين – أنجيوتنسين والتنظيم العصبي الذاتي المركزي والمحيطي للقلب والأوعية بالإضافة لتأثير الإندوتيلين وأوكسيد الآزوت والبيبتيدات المدرة للصوديوم[49] ، وقد تم الكشف مؤخراً عن التأثيرات المولدة لارتفاع الضغط المتعلقة بزيادة حساسية الصوديوم والناتجة عن خلل في توازن الأحياء الدقيقة المعوية Gut Microbial Dysbiosis[50,51]

كما يمكن أن يلعب الجهاز المناعي دوراً فيزيولوجياً مرضياً في ارتفاع الضغط وحدوث أذية عضو[52,53]، ويوجد دليل قوي تجريبي وسريري أن ارتفاع التوتر الشرياني (HT) يترافق مع الالتهاب والتفعيل المناعي وذلك من خلال تحريض الشدة التأكسدية وزيادة إنتاج الجذور الحرة والتي تتأثر أيضاً بالعوامل المنظمة للضغط مثل الانجيوتنسين–2 والاندوتيلين–1 والألدوستيرون والصوديوم كما يمكن أن يتحرض التفعيل المناعي بنفس العوامل المحرضة لارتفاع الضغط مثل الاستعداد الوراثي والوسائط العصبية الخلطية وتأثير الملح والأحياء الدقيقة المعوية [37,39,54] ، وبسبب هذا التداخل المعقد من الصعب معرفة فيما لو كان الالتهاب له علاقة سببية أو يظهر كنتيجة ثانوية لارتفاع الضغط المزمن، ولكن من الواضح أن الالتهاب المرتبط بتفعيل مناعي له دور في ارتفاع التوتر الشرياني [52,53] من خلال الشدة التأكسدية وزيادة إنتاج الجذور الحرة والتي تمثل الأساس الجزيئي العام للعلاقة بين الالتهاب المناعي و ارتفاع التوتر الشرياني. وهناك دراسات تقترح أن ارتفاع التوتر الشرياني يمكن أن ينتج عن أكسدة الشحوم مثل حمض الاراشيدونيك مما يؤدي إلى تشكيل مركبات isoketals أو isolevuglandins والتي تعمل كمستضدات جديدة neoantigens تسبب تفعيل الخلايا اللمفاوية التائية ويتم ارتشاحها في أعضاء مثل الكلية مما يسبب استمرار ارتفاع التوتر الشرياني وحدوث أذية عضو انتهائي[55]. وتم إيضاح أن تفعيل الجهاز العصبي الودي يحرض تفعيل الخلايا اللمفاوية التائية ويساهم أيضاً في الآلية الإمراضية لارتفاع الضغط . وقد أشارت الدراسات إلى أن التثبيط

المناعي بسبب دوائي مثل دواء mycophenolate mofetil أو بسبب مرضي كما في فيروس عوز المناعة الإنساني المكتسب (HIV) يؤدي إلى انخفاض الضغط في الحيوانات وأيضاً في الإنسان ، وتقترح أن الخلايا اللمفاوية والسيتوكينات المشتقة منها مثل الانترلوكين- 17 والعامل المنخر للأورام - ألفا تلعب دوراً هاماً في ارتفاع التوتر الشرياني [56,57,58].

كما يترافق تحريض إفراز الكورتيزول Reactivity من خلال تفعيل محور (تحت وطاء- غدة نخامية- قشر الكظر) أثناء الشدة النفسية مع حدوث ارتفاع توتر شرياني في المستقبل ففي دراسة حشدية استباقية على أشخاص أصحاء تم تعريضهم لإجهاد ذهني و متابعتهم لمدة ثلاث سنوات حيث أظهرت النتائج أن 15.9% منهم حدث لديهم ارتفاع توتر شرياني وكان هناك علاقة بين شدة ارتفاع الكورتيزول وشدة ارتفاع التوتر الشرياني الحادث [59]. ويمكن أن تساهم التغيرات في السبل الاستقلابية مثل استقلاب الغلوكوز والشحوم في ارتفاع التوتر الشرياني من خلال التأثير على التوازن بين التفعيل الودي ونظير الودي [60,61].

يتطور تاريخ المرض لارتفاع التوتر الشرياني الأساسي من مرحلة اكتشافه صدفةً إلى مرحلة تشخيصه، وبعد فترة طويلة لاعرضية يتطور ارتفاع التوتر الشرياني الدائم إلى مختلط والذي تحدث فيه أذية عضو نهائي end-organ damage على مستوى الشريان الأبهر أو القلب أو الكلية أو الجهاز العصبي المركزي، ويحدث التطور العام لارتفاع التوتر الشرياني كالتالي[16]:

1- ماقبل ارتفاع توتر شرياني في الأشخاص بعمر 10- 30 سنة (بزيادة نتاج القلب).

2- ارتفاع توتر شرياني باكر في الأشخاص بعمر 20- 40 سنة (بزيادة المقاومة الوعائية المحيطية).

3- ارتفاع توتر شرياني مؤكد في الأشخاص بعمر 30- 50 سنة.

4- ارتفاع توتر شرياني مختلط في الأشخاص بعمر 40- 60 سنة.

ويتضح مما سبق أن الأشخاص الأصغر يمكن أن يكون لديهم ارتفاع توتر شرياني مع زيادة نتاج القلب (ارتفاع التوتر الشرياني عالي النتاج High Output HT) وينتج من احتباس الصوديوم والماء في الكلية مما يسبب زيادة حجم الضربة وزيادة الفعالية الودية وإثارة القلب وإن المقاومة الوعائية الجهازية في مثل هذه المراحل الباكرة لا تزداد ولكن مع استمرار ارتفاع الضغط فإن تغيرات وعائية مثل التقبض الوعائي وإعادة بناء الوعاء Remodeling تسبب زيادة في المقاومة الوعائية وفي هذه المرحلة يكون نتاج القلب طبيعياً أو ينقص قليلاً ويكون حجم الدم الجائل طبيعياً[16]، وبغض النظر عن الآليات المسببة فإن ارتفاع التوتر الشرياني المزمن يسبب تغيرات في بنية جدار القلب مثل ضخامة البطين الأيسر وفي بنية الشرايين الكبيرة مثل زيادة الكولاجين وقساوة جدار الشريان وزيادة نسبة الجدار إلى اللمعة والتي تسبب المزيد من ارتفاع الضغط في المراحل المتأخرة، وهذا يتفق مع النظرية الموزاييكية حول الآلية الإمراضية لارتفاع التوتر الشرياني الأساسي كمرض متعدد العوامل والتي تمت الإشارة لها منذ أكثر من 70 سنة مع وجود دليل حديث على وجود تأثيرات متبادلة بين آليات تنظيم القلب والأوعية ويمكن لأيَ تغير في إحدى الآليات أن يعزز تأثير إيجابي أو سلبي في الآليات الأخرى[36,62] ، وعلى المستوى العملي فإن تعدد وتداخل الآليات الفيزيولوجية المرضية المسببة لارتفاع التوتر يدل على أن محاولات البحث عن آلية محددة مسؤولة عن ارتفاع التوتر الأساسي صعبة وعديمة الفائدة وهذا ما يفسر سبب استعمال أدوية خافضة للضغط ذات آليات تأثير متعددة حيث تكون المشاركة بين أكثر من دواء فعالة أكثر من المعالجة بدواء وحيد[20].

1.4 ارتفاع التوتر الشرياني الثانوي:

يوجد في نسبة قليلة من المرضى وله أسباب محددة منها :

– الأسباب الكلوية : تشكل (2.5– 6%) من أسباب حدوث ارتفاع التوتر الشرياني الثانوي وتتضمن الأمراض الكلوية البارانشيمية والوعائية ومنها الكلية عديدة الكيسات– الداء الكلوي المزمن– انسداد الطريق البولي– الأورام المنتجة للرينين– متلازمة ليدل– المتلازمة الكلوية nephritic syndrome – التهاب الكبب والكلية glomerulonephritis. ويشكل ارتفاع التوتر الشرياني من منشأ وعائي كلوي (0.2–4%) من حالات ارتفاع

التوتر الشرياني، وازداد التعرف عليه كسبب هام لارتفاع التوتر غير النموذجي سريرياً ويوضع التشخيص النوعي بشكل راجع عندما يتحسن الضغط بعد التداخل على الوعاء كما يرتبط الداء الكلوي المزمن أيضاً مع حدوث نقص في التروية الكلوية [63].

– الأسباب الوعائية: تتضمن تضيق قوس الأبهر Coarctation of the aorta والتهاب الأوعية Vasculitis والداء الوعائي الكولاجيني Collagen Vascular Disease.

– الأسباب الغدية الصماوية : تشكل القسم الأكبر (10–20%) من ارتفاع التوتر الشرياني الثانوي وتتضمن خلل في التوازن الهرموني من منشأ داخلي أو خارجي، ومن الأسباب الهرمونية داخلية المنشأ فرط الألدوستيرون البدئي Primary Hyperaldosteronism الذي يعد الشذوذ الهرموني الأشيع المسبب لارتفاع التوتر الشرياني الثانوي ويشكل 20% من حالات ارتفاع التوتر المقاوم Resistant Hypertension، ومتلازمة كوشينغ التي تتظاهر بزيادة الوزن وعدم انتظام الطمث واضطراب المزاج وضعف العضلات والتشققات البطنية وزيادة الشحم على ظهر العنق وتزداد فيها نسبة انتشار ارتفاع التوتر الشرياني بسبب زيادة الكورتيكوئيدات السكرية أما الفيوكروموسيتوما Pheochromocytomas والأورام المجاورة للعقد Paragangliomas فهي نادرة وهي أورام خلايا الكرومافين chromaffin التي تنتج الكاتيكولامينات وتبلغ نسبة انتشارها (0.01 – 2%) في المصابين بارتفاع التوتر الشرياني وأكثر من 4% في المصابين بارتفاع التوتر الشرياني المقاوم [16].

ومن الأسباب الهرمونية خارجية المنشأ تناول الأدوية الستيروئيدية وهي تسبب ارتفاع في ضغط الدم وخاصة عند وجود استعداد لدى الأشخاص بآلية زيادة الحجم بشكل رئيسي وكذلك تناول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية Nonsteroidal Anti-Inflammatory Druges (NSAIDS) أيضاً يمكن أن يكون لها تأثيرات سلبية على ضغط الدم بسبب تأثيرها الحاصر لإنزيمات سايكلوأكسيجيناز COX–1 و COX–2 مما يزيد احتباس الصوديوم، كما تثبط NSAIDS أيضاً تأثير البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية وتزيد إنتاج العوامل المقبضة للأوعية وبشكل

رئيسي الاندوتيلين–1 مما يساهم بتحريض ارتفاع التوتر لدى أشخاص ضغطهم طبيعي أو لدى المرضى الذين يكون ضغطهم مضبوطاً.

ومن الأسباب الهرمونية خارجية المنشأ الشائعة أيضاً تناول حبوب منع الحمل الفموية وذلك بسبب احتمال تفعيل جملة رينين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون (RAAS) Renin-Angiotensin-Aldosteron System وزيادة اصطناع الكبد لمولد الأنجيوتنسين angiotensinogene تحت تأثير الأستروجين في حبوب منع الحمل، وإن حوالي 5% من النساء اللواتي يتناولن حبوب منع الحمل يمكن أن يحدث لديهم ارتفاع توتر شرياني والذي يتناقص خلال 6 أشهر من إيقافها وتتضمن عوامل الخطورة لحدوث ارتفاع التوتر المرافق لاستعمال حبوب منع الحمل وجود مرض كلوي أوقصة عائلية لارتفاع توتر شرياني أساسي أوفي الأعمار أكثر من 35 سنة أو بوجود البدانة [16] .

– الأسباب عصبية المنشأ: ورم دماغي، اضطراب عمل الجهاز العصبي المستقل، فرط التوتر داخل القحف.

– الأسباب الدوائية: وتتضمن الكحول، الكوكائين، سايكلوسبورين، تاكروليموس Tacrolimus، NSAIDS ، اريتروبيوتين، النيكوتين.

– الأسباب الأخرى: فرط نشاط أو قصور الغدة الدرقية، فرط كلس الدم، فرط نشاط جارات الدرق، ضخامة النهايات، توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم النوم Sleep Apnea، الحمل[16].

توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم Obstuctive Sleep Apnea (OSA):

متلازمة شائعة وتُعرف باضطراب تنفس غير مشخص مرتبط بالنوم بمعدل 5 مرات على الأقل كل ساعة نوم وتترافق مع زيادة النعاس أثناء النهار[64]، وقد أظهرت عدة دراسات أنها عامل خطورة مستقل لحدوث ارتفاع التوتر الشرياني البدئي وإن حوالي نصف مرضى (HT) لديهم نوب توقف تنفس أثناء النوم (OSA) وكذلك نصف الأشخاص الذين لديهم (OSA) يعانون من (HT). وإن مراقبة الضغط خلال النوم تظهر انخفاضاً طبيعياً dipping في ضغط الدم حوالي 10% على الأقل وعدم وجود هذا الانخفاض في الضغط خلال النوم يزيد احتمال

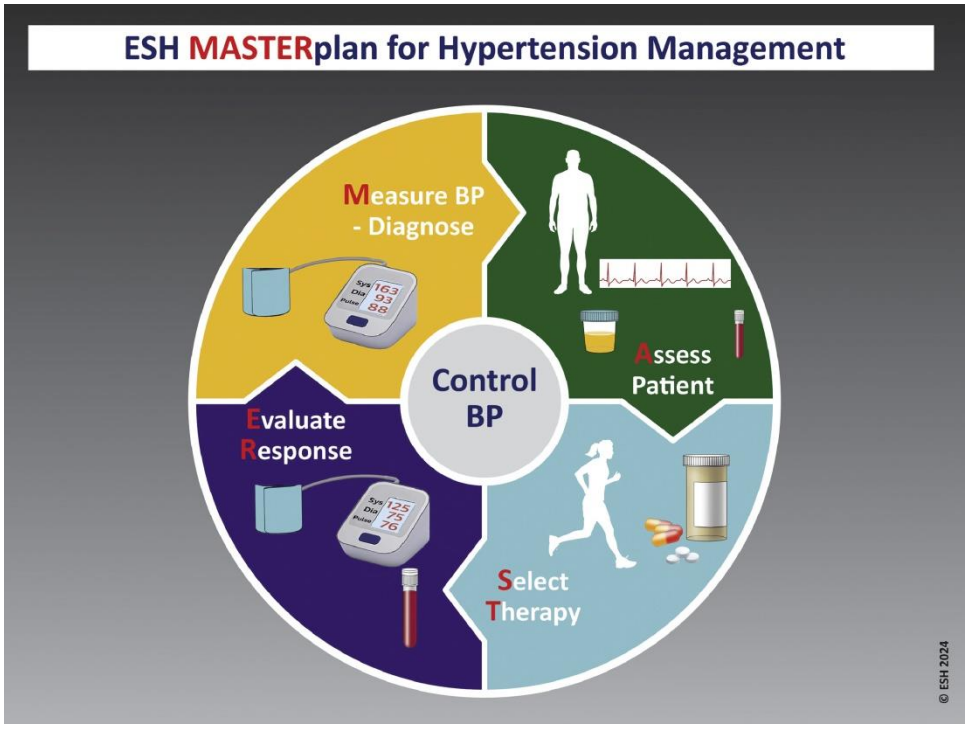
وجود (OSA) ويعزى ذلك إلى أن تكرر نوب من نقص أو توقف التنفس apneic\hypopneic ينتهي بيقظة مترافقة مع ارتفاع واضح في ضغط الدم و تستمر عدة ثوانٍ. وإن تتالي هذه النوب يترافق مع زيادة حادة في الفعالية العصبية الودية وارتفاع في ضغط الدم. يتعرض الأشخاص الذين لديهم نوب انقطاع التنفس أثناء النوم إلى زيادة في الأمراض القلبية الوعائية يمكن أن تكون ناتجة عن ارتفاع ضغط الدم المرافق ومن المحتمل أن الأشخاص الذين لديهم انقطاع النفس خلال النوم يكون لديهم إمراضيات أخرى تساهم في ارتفاع ضغط الدم منها البدانة، فرط الألدوسترون، زيادة سيطرة الفعالية الودية، وتفعيل جملة رينين – أنجيوتنسين[16].

1.5 ارتفاع التوتر الشرياني الإسعافي Emergency Hypertension:

هو ارتفاع حاد غير مفسر في ضغط الدم في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني الأساسي المزمن، وأغلب المرضى الذين حدث لديهم ارتفاع توتر شرياني إسعافي لديهم قصة معالجة غير كافية أو إيقاف مفاجئ للأدوية [65] ويمكن أن تتضمن الأسباب الأخرى: سحب كلونيدين مفاجئ، بعد إزالة الفيوكروموسيتوما، التصلب الجهازي، بالإضافة إلى الداء الكلوي البارانشيمي وبعض الأمراض الجهازية مثل الذئبة الحمامية الجهازية والتهاب الأوعية بالإضافة إلى الأمراض الكلوية الوعائية وأمراض الغدد الصم (كوشينغ، فرط الألدوسترون البدئي) وتناول أدوية مثل الكوكائين، الامفيتامينات، سايكلوسبورين، حبوب الحمية diet pills وحبوب منع الحمل الفموية وقد يكون السبب تداخلات دوائية مثل تناول مثبطات مونو أمينو أكسيداز مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة أو مع مضادات الهيستامين بالإضافة إلى أسباب تتعلق بالجهاز العصبي المركزي مثل الرضوض أو اضطرابات الحبل الشوكي مثل متلازمة غيلان باريه وأخيراً تضيق برزخ الأبهر والإرجاج الحملي وارتفاع الضغط بعد العمل الجراحي[66,67].

1.6 تدبير ارتفاع التوتر الشرياني :

وضعت الجمعية الأوروبية لارتفاع التوتر الشرياني (ESH) European Society of Hypertension توصيات 2023 لتدبير ارتفاع الضغط الشرياني وطورت خطة MASTER plan التي يوضحها الشكل (1) وتتضمن:



شكل (1) يوضح خطة MASTER لتدبير ارتفاع التوتر الشرياني[68]

1.6.1 قياس ضغط الدم Measurement Blood Pressure :

إن القياس الدقيق للضغط هو حجر الأساس في التشخيص والتدبير. ويعد قياس الضغط التقليدي في العيادة Conventional Office BP Measurement (COBPM) هو الطريقة الأكثر شيوعاً لتشخيص و تصنيف الضغط وتقييم الفعالية الدوائية والأهداف العلاجية .

أما قياس الضغط النقّال Ambulatory BP Measurement (ABPM) وقياس الضغط المنزلي (HBPM) Home BP Measurement فهي طرق هامة لمراقبة الضغط خارج العيادة وتقدم معلومات إضافية لتدبير المرضى، وينصح بها في حالات ارتفاع الضغط المرتبط بالرداء الأبيض أو في حالات غير واضحة من ارتفاع

الضغط (القياس مرتفع أحياناً وطبيعي أحياناً أخرى أو قياس ضغط طبيعي عند أشخاص لديهم أذية عضو نهائي) وفي المرضى الذين لديهم ضغط غير مضبوط رغم تناول العلاج أوفي حالات ارتفاع الضغط المقاوم، وعند الشك بانخفاض الضغط المتعلق بالوضعية أو بالوجبة لدى الأشخاص المعالجين أو في المرضى المسنين، وكذلك في حالات حدوث ارتفاع ضغط شديد بعد الفعالية الفيزيائية أو عند وجود تغيرات هامة وذات قيمة في قياسات العيادة، ويُفضَل قياس الضغط النقَال لتقييم الضغط أثناء الليل وتقييم انخفاضه الطبيعي خلال النوم، أو لدى مرضى غير قادرين على قياس الضغط في المنزل، أو تقييم المرضى الذين يتم تحضيرهم لإزالة التعصيب الكلوي، أو لدى الأطفال والحوامل، بينما يُفضَل القياس المنزلي عند المتابعة الطويلة للأشخاص المعالجين من أجل تحسين التزامهم بالعلاج وبالتالي ضبط الضغط أو لدى مرضى غير متعاونين في حالة القياس النقَال [68].

1.6.2 تقييم مريض الضغط Patient Assessment

يجب إجراء تقييم شامل للمرضى من خلال جمع معلومات أساسية عن التاريخ الطبي والشخصي للمريض وتقصي وجود عوامل مرافقة تؤثر على تدبير الضغط وتقييم الخطورة من أجل وضع الخطط العلاجية الأكثر ملاءمة وتحديد استراتيجية المتابعة مع ضرورة إجراء الاستقصاءات ذات الأولوية والتي تكون متاحة للتطبيق على نطاق واسع للعاملين في مجال العناية الصحية الأولية، ويتضمن التقييم الأساسي التاريخ الطبي والشخصي والفحص الفيزيائي والتقييم المخبري وتخطيط القلب الكهربائي ومقاربة الداء الكلوي في حال وجوده. ويجب التركيز في التاريخ الطبي على تاريخ التشخيص الأول لارتفاع الضغط والسؤال عن استقرار الضغط أو تزايده وعن الأدوية المتناولة السابقة والحالية ومدى الالتزام بالمعالجة وعن العادات الشخصية مثل التدخين واستهلاك الكحول و الفعالية الفيزيائية وعن عادات النوم ووجود شخير أونوب توقف تنفس أثناء النوم كما يجب تقييم عوامل الخطورة مثل وجود قصة عائلية لارتفاع الضغط أو وجود داء قلبي وعائي أو كلوي[68] . ويجب الانتباه إلى وجود قصة أعراض أذية عضو متواسطة بارتفاع الضغط HMOD على مستوى الدماغ (صداع – دوار– غشي– خلل رؤية – اضطراب حسي حركي – خلل في الإدراك – نقص في الذاكرة – عته لدى كبار السن) أو القلب (ألم صدري – صعوبة في التنفس – وذمة –

غشي– خفقان– اضطرابات نظم) أو الكلية (عطش – تعدد بيلات – بيلة ليلية – بيلة دموية) أو الشرايين المحيطية (برودة أطراف – عرج متقطع – ألم أثناء الراحة – قرحة أو تنخر).

ويجب السؤال عن قصة أعراض يمكن أن توجه لارتفاع توتر شرياني ثانوي مثل قصة بدء باكر لارتفاع الضغط بعمر أقل من 40 سنة أو قصة تطور مفاجيءأو ارتفاع ضغط متزايد بشدة أو تكرار نوب من الصداع والقلق و الخفقان مما يقترح ورم القواتم (فيوكروسيتوما) أو قصة انخفاض بوتاسيوم مع نوب من الضعف العضلي و التكزز (فرط الألدوستيرون) أو أعراض توجه نحو اضطراب في الغدة الدرقية أو فرط نشاط جارات الدرق أو استعمال أدوية مثل الكورتيزون– مثبطات سايكلوأكسجيناز COX2 – مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs – الأدوية المثبطة للمناعة – حبوب منع الحمل الفموية – الأدوية المضادة للسرطان– مضادات الاحتقان [68].

1.6.3 اختيار العلاج Select Therapy

أولاً – تعديل نمط الحياة: توصي الجمعية الأمريكية لأمراض القلب وأمراض الضغط AHA\ACC بتعديل نمط الحياة كخطوة أولى لتدبير ارتفاع الضغط و إنقاص الخطورة القلبية الوعائية وقد تم إظهار أن لهذه الخطوة فوائد إضافية مثل زيادة فعالية العلاج الخافض للضغط وتحسين الصحة العامة للقلب والأوعية و إنقاص خطورة أمراض مزمنة أخرى، كما أنها يمكن في بعض الأحيان أن تضبط الضغط عندما تستعمل لوحدها في بعض المرضى مثلاً مريض درجة أولى لديه ارتفاع ضغط بشكل خفيف الى معتدل أقل من 150/90 mmhg وخطورة قلبية وعائية منخفضة، وفي معظم الأحوال يجب أن يعالج معظم مرضى الضغط بالعلاج الدوائي المترافق مع تعديل نمط الحياة ، وتتضمن استراتيجيات تعديل نمط الحياة مايلي [16]:

- إنقاص الوزن باتباع حمية منخفضة الحريرات وزيادة الفعالية الفيزيائية اليومية لدى الأشخاص الذين لديهم زيادة وزن أوبدانة ومراقبة منسب كتلة الجسم (BMI) بحيث يبقى ضمن ($20 - 25\ kg/m^2$)

و محيط الخصر أقل من 94 cm عند الرجال و 80 cm عند النساء حيث أن كل نقص وزن بمقدار 10 kg يرافقه انخفاض في الضغط الانقباضي بمقدار (5–20 mmHg) [69,70].

- الامتناع عن الكحول أو تخفيف تناوله .

- إنقاص وارد الصوديوم بتخفيف تناول الأطعمة المصنعة أو الملح المضاف إلى المائدة وينصح بتحديد ملح كلور الصوديوم إلى أقل من 6 غرام حيث ينخفض الضغط الانقباضي بمعدل (2–8 mmHg)، وتشير توجيهات الجمعية الأوروبية لأمراض الضغط إلى وجود علاقة خطية بين إنقاص الصوديوم وانخفاض الضغط وعندما يتم إنقاص الوارد اليومي للصوديوم من 3.6 إلى 2.7 غرام يحدث انخفاض في الأمراض القلبية الوعائية بمعدل 18–26% [69].

- الحفاظ على وارد كافٍ من البوتاسيوم والتشجيع على زيادته ماعدا مرضى الداء الكلوي المزمن المتقدم من خلال تشجيع تناول الخضار والفواكه ومشتقات الحليب منخفضة الدسم، كما ينصح باستخدام ملح كلور البوتاسيوم بديلاً عن كلور الصوديوم في المرضى الذين لديهم وارد زائد من الصوديوم.

- الحفاظ على وارد كافٍ من الكالسيوم والمغنزيوم.

- إيقاف التدخين مع الاستعانة ببرامج داعمة.

- زيادة الفعالية الفيزيائية اليومية مع إجراء تمرين منتظم بمعدل 30 دقيقة أو أكثر يومياً ويجب البدء بشكل تدريجي حتى الوصول إلى فعالية يومية مناسبة مما يسمح بانخفاض الضغط الانقباضي بمقدار (4 –9 mmHg).

- الحمية الغذائية الصحية مثل حمية البحر الأبيض المتوسط وحمية (DASH) التي تعتمد على الإكثار من تناول الخضار والفواكه والحبوب والمكسرات والبذور والاعتماد على تناول الأسماك وتخفيف اللحوم الحيوانية عالية الدهون بالإضافة إلى الامتناع عن تناول الحلويات والعصائر المحلاة.

- تدبير الشدة من خلال القيام بفعالية فيزيائية منتظمة وإجراء تقنيات الاسترخاء (التنفس العميق– التأمل الواعي – تمارين اليوغا) بالإضافة إلى النوم الكافي لمدة 7– 9 ساعات وتخفيف تناول الكافئين [68].

ثانياً – العلاج الدوائي:

إذا لم يتحقق الضبط الكافي للضغط بعد تغيير أنماط الحياة توجد عدة خيارات علاجية لتدبيره وتتضمن مدرات التيازيد والشبيهة بالتيازيد ومثبطات الانزيم المحول للانجيوتنسين (ACE) وحاصرات مستقبل الأنجيوتنسين (ARB) وحاصرات قنوات الكالسيوم (CCB) وحاصرات بيتا (BB) وهي الخيارات الأولى المفضلة[18] وغالباً يحتاج المرضى المشاركة بين عدة أدوية خافضة للضغط للوصول إلى الضغط المناسب وهناك علاجات إضافية تؤخذ بعين الاعتبار في مرضى قصور القلب والداء الكلوي المزمن والسكري، كما يمكن إزالة التعصيب الكلوي في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني المقاوم الحقيقي وفي مرضى لديهم ضغط غير مضبوط رغم استعمال العلاج التشاركي لأدوية الضغط أو في مرضى لديهم تأثيرات جانبية جدية تؤثر على نوعية الحياة.

1.6.4 تقييم الاستجابة Evaluate Response

يجب تقييم استجابة الضغط بعد بدء العلاج بثلاثة أشهر ومتابعة المريض لمراقبة فعالية العلاج ووضع أي تعديلات ضرورية، ويبقى الهدف الأول في معظم المرضى هو ضبط الضغط للوصول إلى ضغط انقباضي أقل من (140 mmHg) وضغط انبساطي أقل من(80 mmHg) . ويجب تقييم كل مريض حسب حالته وعوامل الخطورة لديه للوصول إلى ضبط مثالي [68].

تزداد خطورة تطور التصلب العصيدي بمعدل 30% وأذية عضو انتهائي بمعدل 50% بوجود ارتفاع الضغط متوسط غير معالج وذلك خلال (8–10) سنوات من بدء المرض، وترتفع نسبة الوفيات الناتجة عن الداء القلبي الإقفاري والسكتات إلى الضعف لكل زيادة في الضغط الانقباضي بمقدار (20 mmHg) وزيادة في الضغط الانبساطي بمقدار (10 mmHg) وتكون الخطورة أعلى في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني المقاوم . وتعتمد نسبة المراضة و الوفيات في حالات ارتفاع الضغط الإسعافي على درجة أذية العضو الانتهائي وتبلغ نسبة البقيا لمدة 10 سنوات 70% وذلك عند الالتزام بالعلاج و ضبط الضغط ، وقد وجدت دراسة فرامنغهام زيادة في حدوث الوفيات بمعدل 72% وزيادة في خطورة الحوادث القلبية الوعائية بمعدل 57% وذلك في مرضى ارتفاع الضغط المترافق مع الداء السكري. كما أوضحت الدراسات أن علاج الضغط يؤدي إلى نقص في حدوث السكتة بمعدل 35–40% ونقص في حدوث احتشاء القلب بمعدل 20–25% ونقص أكثر من 50% في قصور القلب ونقص الوفيات بمعدل وفاة واحدة لكل 11 مريض . ومن الضروري تعزيز وعي المريض أن هذا المرض مزمن وبالتالي فإن تعديل أنماط الحياة والالتزام بالعلاج الدوائي يجب أن يستمر مدى العمر[16].

كما يجب تعزيز إجراءات المسح عن ارتفاع ضغط الدم لتحسين الصحة العامة وذلك بسبب انتشاره المتزايد بشكل كبير لدى عموم الناس ودوره الهام في زيادة نسبة المراضة والوفيات وتشير الدراسات العالمية إلى أن جزءاً هاماً من مرضى الضغط لا يدرك وجود المرض مما ينعكس سلبياً على نسبة المرضى غير المعالجين، وهناك دليل أن إجراءات المسح يمكن أن تزيد عدد الأشخاص الذين يكتشف لديهم الضغط واستناداً لهذا الدليل يوصى بمسح قيم الضغط في كل مرة تسمح الفرصة بذلك لدى جميع البالغين بعمر أكبر من 18 سنة مع التركيز على الأشخاص بعمر أكبر من 40 سنة أو الذين لديهم عوامل خطورة مرتفعة، كما يجب الانتباه إلى النساء في فترة بعد انقطاع الطمث والنساء اللواتي لديهن قصة ارتفاع ضغط حملي أو ما قبل إرجاج [71,72,73].

وتشير الأدلة أن زيادة الضغط وخاصة الضغط الانقباضي أثناء الجهد يمكن أن تكون عامل تنبؤ لتطور ارتفاع الضغط وذلك بشكل مستقل عن قيم الضغط أثناء الراحة وترتبط هذه الزيادة مع تقدم العمر ووجود البدانة وتصلب الشرايين، وإن قيم أكثر من (220 mmHg) عند الذكور و(200 mmHg) عند الإناث والتي تقاس في ذروة التمرين تتطلب تقييم سريري إضافي، كما يجب الانتباه إلى انخفاض الضغط أثناء الجهد لإمكانية ارتباطه مع وجود مرض قلبي كامن، ولا يوصى باختبار الجهد كجزء من التقييم الروتيني لمريض الضغط . ومع ذلك فإن ارتفاع الضغط المرافق للجهد يجب أن لا يمنع تشجيع المرضى على الانضمام إلى تمارين هوائية منتظمة ما عدا في حال وجود قيم ضغط مرتفعة جداً ويعتبر التمرين المنتظم تداخلاً هاماً على نمط الحياة يؤدي إلى انخفاض الضغط على المدى الطويل [74,75,76].

2. الفصل الثاني
بطانة الأوعية
Endothelium

2.1 مقدمة تشريحية وظيفية:

بطانة الأوعية هي طبقة أحادية من الخلايا البطانية تؤلف الطبقة الداخلية للأوعية الدموية واللمفاوية وتكون على تماس مباشر مع الدم واللمف والخلايا الجائلة في الدوران، تم تعريف بطانة الأوعية لأول مرة عام 1865 واعتُبرت كحاجز يمنع مرور خلايا الدم إلى لحمة الوعاء الدموي وعرف فيمابعد أنها ذات دور أساسي في ضبط سيولة الدم وتكدس الصفيحات والمقوية الوعائية ولها فعالية كبيرة في تنظيم الاستجابة المناعية والالتهابية وتشكيل أوعية جديدة Angiogenesis كما تعد عضو له وظيفة استقلابية وغدية صماوية [77].

ترتكز الخلايا البطانية على صفيحة قاعدية تبلغ ثخانتها 80 nm وتؤلف معها الطبقة الداخلية Intima وتعد الصفيحة القاعدية جزءاً هاماً في الوعاء الدموي لأنها تشكل دعامة للشرايين والأوردة والأوعية الشعرية ويبطن سطحها الداخلي بالخلايا البطانية أما الخارجي فيغطى بالخلايا العضلية الملساء، وتقوم خلايا البطانة بتشكيل بروتينات الصفيحة القاعدية والانزيمات المرتبطة بإعادة بناء الوعاء Remodeling مثل ميتالوبروتيناز Methalloproteinse التي تحلل المطرس Matrix خارج خلوي وهو عمل هام للدونة الأوعية الدموية Plasticicity وتشكيل أوعية جديدة [78].

يختلف شكل الخلايا البطانية باختلاف أجزاء الشجرة الوعائية ولكنها عموماً رقيقة ومسطحة قليلاً وتبلغ أبعادها 50– 70 ميكرون طولاً و 10– 30 ميكرون عرضاً و 0.1– 10 ميكرون ثخانةً. وتنتظم في جدار الوعاء الدموي على طول محوره لتنقص قوى إجهاد القص Shear Stress Forces المتولدة عن جريان الدم، وعلى الرغم من أن البطانة تتألف من طبقة مفردة من الخلايا فإن عدد الخلايا البطانية يبلغ حوالي $(10 - 60) \times 10^{12}$ خلية بطانية

في جسم الإنسان وتشكل سطحاً فاصلاً بين الدم والوعاء يقيس حوالي ($300-1000\ m^2$) وتبين هذه الصفات الشكلية أن الخلايا البطانية هي الموقع الرئيسي للتبادل والعبور.

إن الخلايا البطانية الوعائية ليست متشابهة وهناك تغيرات شكلية وفيزيولوجية في الخلايا البطانية بين مختلف أجزاء الشجرة الشريانية من جهة وبين الشرايين والأوردة من جهة أخرى.

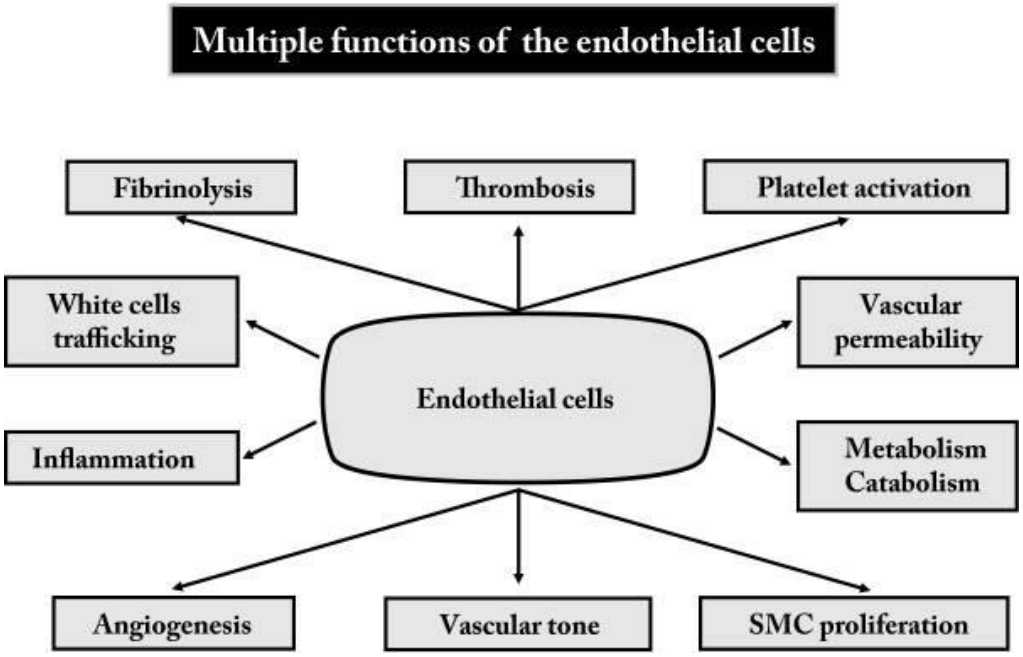
من أول ملامح الاختلاف هو الاختلاف البنيوي الذي تمت ملاحظته بالمجهر الالكتروني وهو اختلاف الاتصال Junction بين الخلايا الذي أدى إلى تصنيف البطانة إلى بطانة مستمرة Continuous E. وبطانة مثقبة Fenestrated E. وبطانة غير مستمرة Discontinuous E.، وتوجد البطانة المستمرة في معظم الشرايين والأوردة والأوعية الشعرية في الدماغ والجلد والرئة والقلب والعضلات وترتبط فيها الخلايا البطانية بموصلات قوية Tight Junction وترتكز على غشاء قاعدي مستمر، وتتميز البطانة المثقبة بوجود غشاء قاعدي مستمر وثقوب Pores بعرض 50-60 nm بين الخلايا مغطاة بغلاف ثخانته 5-6 nm، و تلاحظ في النسج ذات معدل النقل العالي أو الرشح الزائد عبر البطانة مثل الغدد الصم والغدد خارجية الإفراز والسبيل الهضمي المعوي والضفيرة المشيمية والكبب الكلوية، وتترافق البطانة غير المستمرة مع غشاء قاعدي ضعيف البنية وتتميز بوجود مسام كبيرة بعرض 100-200 nm غير مغطاة بغلاف، وهي توجد بشكل أساسي في الجيوب الوعائية في الكبد وأيضاً في الطحال ونقي العظم[79]، ويتضمن التباين البنيوي للخلايا البطانية أيضاً تعدد أشكالها الخلوية بسبب اختلاف كمية احتوائها على عناصر أساسية للسبيل داخل خلوي مثل الحويصلات المغطاة بالكلاثرينClathrin أو للاتصال بين الخلايا مثل الموصلات الخلوية مع اختلاف مستوى التعبيرعن أنواع الموصلات الخلوية (موصلات ضيقة، موصلات التصاق أو موصلات فضوية) بالإضافة إلى اختلاف تركيب طبقة الكنان السكري Glycocalyx على سطح الخلايا البطانية .

تنشأ الخلايا البطانية والخلايا المكونة للدم من الوريقة المتوسطة Mesoderm بالتمايز من الأرومة الوعائية Hemangioblast. وتتطور الأرومة الوعائية إلى Angioblast أو طلائع الخلايا البطانية والتي بدورها تتمايز إلى

خلايا بطانية للشرايين والأوردة والشعريات ويتحدد كل نوع من هذه الخلايا بتعبير جيني خاص . وتحدث التغيرات الوراثية المحرضة بعوامل فوق جينية Epigenetic مثل متيلة وأستلة الهستون في الطور الباكر للتمايز، بينما تحدث التغيرات الوراثية المحرضة بعوامل بيئية والتي لا تنتقل خلال الانقسام في الطور المتأخر للتمايز مثل تمايز الخلايا البطانية حسب نوع العضو، ويمكن أن تتمايز بعض الخلايا من سلالات خلوية أخرى مثل الخلايا الشحمية أو خلايا الجذع العصبي بالعبور إلى خلايا بطانية، ويمكن القول أن كل خلية بطانية لها نمط ظاهري خاص يجعلها قادرة على الاستجابة والتكيف مع متطلبات الخلايا المجاورة المختلفة والتغيرات البيئية الدقيقة [80].

2.2 وظائف الخلايا البطانية:

تتوزع الخلايا البطانية بشكل مختلف في الشجرة الوعائية و تقوم بوظائف مختلفة قد تكون مشتركة بين مختلف الخلايا البطانية أو خاصة تقوم بها خلايا بطانية محددة حسب العضو أو السرير الوعائي ويوضح الشكل 2 الوظائف المختلفة للخلايا البطانية .



شكل 2 يوضح وظائف الخلايا البطانية [80]

إن الخلايا البطانية بشكل عام تنظم الاستتباب وتحافظ على سيولة الدم و تتداخل في شلال التخثر وتشكيل الخثرة الدموية، وتقوم بدور هام في ضبط النفوذية الوعائية وانجذاب الكريات البيض وفي تنظيم المقوية الوعائية وعملية التكوين الوعائي والتحكم بالحدثية الالتهابية والاستجابة المناعية، وتستطيع بعض الخلايا البطانية أن تحرض خصائص وظيفية وإشارات مختلفة كخلايا ناظمة للإيقاع وتظهر قدرة خاصة لإحداث تغيرات في الكالسيوم داخل خلوي بشكل عفوي و تتنقل هذه الإشارات إلى خلايا بطانية مجاورة وتحرض تغيرات فيها، ويرتبط الاختلاف في وظائف الخلايا البطانية بعوامل داخلية المنشأ كالعوامل الوراثية وعوامل خارجية المنشأ مثل مكان وجودها، الوسائط المنحلة، نوع الاتصال بين الخلايا، تركيز الأكسجين O2 ودرجة الحموضة ph بالإضافة إلى عوامل ميكانيكية مثل إجهاد القص Shear Stress والتأثيرات الفيزيائية[80,81].

2.2.1 الإرقاء والتخثر Hemostasis and Thrombosis:

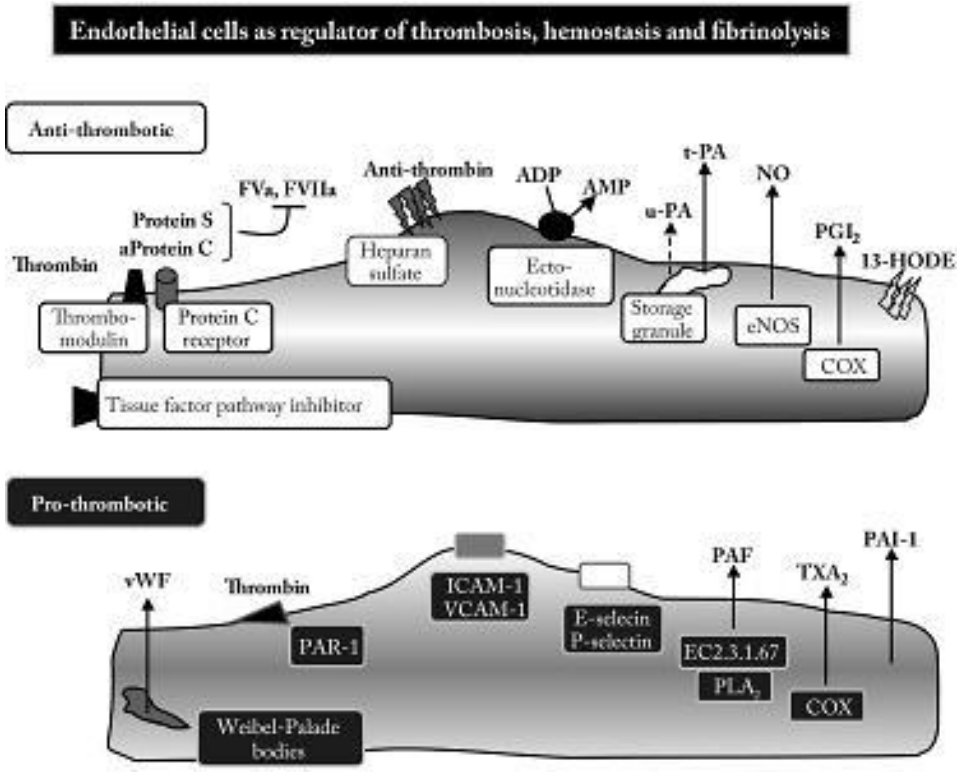
يكون الدم الجاري في القلب والشرايين والشعريات والأوردة خلال الظروف الطبيعية على تماس مع الخلايا البطانية السليمة ويبقى في حالة سائلة، ويكون السطح اللمعي Luminal Surface للخلايا البطانية السليمة مضاداً للتخثر ولا تلتصق به الصفيحات الدموية أوالكريات البيض ويبقى جهاز التخثر غير مفعل، وعلى العكس فإن الخلايا البطانية المفعلة تحرض على تشكل الخثار كما أن الجزيئات الكبيرة المكونة للصفيحة القاعدية والتي تتشكل بالأصل من الخلايا البطانية مولدة للخثار بشدة وتلعب الخلايا البطانية الدور الرئيسي في تنظيم التوازن بين حالة التخثر Thrombosis والحالة المقاومة للتخثر Thrombosis Resistance.

يصنف الإرقاء إلى إرقاء بدئي تتواسطه الصفيحات بشكل رئيسي وإرقاء ثانوي ينتهي بتخثر الدم وتشكل الليفين مع وجود تداخل قوي بينهما، عند حدوث أذية بطانية تتكشف ألياف الكولاجين ونسيج المطرس تحت البطانة فتلتصق الصفيحات الجائلة بهذه البنى وتبدأ عملية التخثر ويعتمد عمل الصفيحات على مستقبلات بروتينية تتواسط الالتصاق إلى الفيبرونيكتين واللامينين في المطرس خارج خلوي، كما يلعب عامل فون وليبراند VWF دوراً كبيراً في

عمل الصفيحات وتشكل الخثرة وهو بروتين يتكون بشكل رئيسي من الخلايا البطانية ويخزن في أجسام ويبل بالاد Weibel–Palade ويتحرر في الدوران في أماكن الأذية الوعائية حيث يعمل VWF كجسر بين الأنسجة والصفيحات عن طريق مستقبل بروتيني سكري GPIb/IX/V، و يرتبط VWF الجائل مع الكولاجين المكشوف في المنطقة تحت البطانة و يشارك في تفاعلات التداخل بين الصفيحات والخلايا البطانية ، وبالإضافة لذلك فإن الخلايا البطانية تقوم باصطناع العامل المفعل للصفيحات Platelet Activating Factor الذي يحرض تفعيل الصفيحات و التصاقها مع الخلايا البطانية [82].

ويوضح الشكل (3) دور الخلايا البطانية في التخثر وانحلال الفيبرين ففي القسم العلوي من الشكل تُظهر الخلايا البطانية في الظروف الطبيعية نمط مضاد للتخثر حيث تُفكك ADP وهو العامل المحرض للتكدس الصفيحي مع انزيم نوكليوتيداز وتمنع الالتصاق و التكدس الصفيحي من خلال التعبير عن حمض 13- هيدروكسي اوكتا ديكانوئيك وتحريض اصطناع البروستاسايكلين PGI_2 وأول اكسيد الآزوت NO بالإضافة إلى التعبير عن الثرومبوديولين Thrombomodulin الذي يرتبط مع مستقبل الثرومبين يزيد التعبير عن جملة بروتين C/S التي تحول الترومبين من طليعة عامل مخثر إلى عامل مضاد للتخثر والتعبير عن مثبط العامل النسيجي وتفعيل ارتباط مضاد الثرومبين مع جزيئات شبيهة بالهيبارين على سطح الخلية مثل غليكوز امينوغليكان (سلفات الهيبارين) بالإضافة إلى تحريض انحلال الليفين بتحرير مفعل البلاسمينوجين النسيجي tPA ومفعل البلاسمينوجين يوريكيناز uPA.

وفي القسم السفلي من الشكل عند حدوث أذية وعائية أو خلال الظروف المرضية تتحول البطانة إلى نمط مؤهب للتخثروذلك بتحرير عامل فون ويلبراند و الثرومبوكسانA2 والعامل المفعل للصفيحات وزيادة التعبير عن مستقبل الثرومبين (مفعل بروتياز) الذي يُعزز تحرر فون ويلبراند ويحرض تفعيل الخلايا البطانية بزيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق على سطح الخلية (CAM1 ، سيليكتينE ، سيليكتينP) و إنتاج مثبط مفعل البلاسمينوجين النسيجي الذي يمنع انحلال الليفين.



شكل 3 يوضح دور الخلايا البطانية في تنظيم الإرقاء والتخثر وانحلال الفيبرين[80]

تحدث تغيرات شكلية بعد تكدس الصفيحات ويتحرر محتواها الحبيبي من ADP، ATP ، ثرومبوكسانA2 , السيروتونين ، عامل فون ويليبراند و الفيبرينوجين مما يؤدي إلى تفعيل صفيحات مجاورة وتحريض تكدسها وحدوث تقلص في العضلات الملس الوعائية لتسهيل تشكيل السدادة الصفيحية، وتستجيب الخلايا البطانية السليمة لهذه الوسائط بتحرير البروستاسايكلين وأول أكسيد الآزوت للحدَ من التكدس الصفيحي و استمرار التخثر ولكن في بعض الظروف يمكن لخلايا البطانة أن تساهم في زيادة التخثر من خلال تحرير مستقلبات حمض الاراشيدونيك مثل الثرومبوكسان A2 كاستجابة لكل من (ADP ، ATP ، السيروتونين) وتحرير عامل فون ويليبراند استجابة للثرومبين وتفعيل مستقبلات للصفيحات (المستقبلات المفعلة بالبروتياز PAR) وزيادة التعبير عن العامل النسيجيTF [83] .

يتواسط العامل النسيجي بدء شلال التخثر وهو يتوضع في الأوعية الدموية السليمة في المطرس خارج خلوي للخلايا البطانية وفي الطبقة الخارجية للوعاء وفي جزء من الخلايا المحيطة بالأوعية الدموية وفي الأنسجة تحت الجلد، عندما يتعرض العامل النسيجي للدم يرتبط مع العامل السابع مما يؤدي إلى بدء التخثر ويقوم المركب المكون من العامل السابع والعامل النسيجي بتحويل العامل التاسع والعاشر إلى إنزيمات فعالة ويحفز العامل العاشر المفعل تشكيل الثرومبين الذي يحول الفيبرينوجين إلى فيبرين الذي يتكوثر مشكلاً شبكة الفيبرين التي تشكل مع التكدس الصفيحي أساس الخثرة الدموية. بالإضافة إلى أن الثرومبين مسؤول عن زيادة طور الإرقاء من خلال تفعيل العوامل الخامس والثامن والحادي عشر والثالث عشر وأيضاً بالتفاعل مع مستقبل صفيحي PAR1 الذي يسبب تفعيل المزيد من الصفيحات، وخلال تفعيل الصفيحات فإن جزيء الالتصاق سيليكتين P على سطح الغشاء يسمح بتشكيل اقتران بين الصفيحات المفعلة والكريات البيض [80].

إن الخلايا البطانية السليمة لا تعبر عن العامل النسيجي ويمكن تحريض ذلك في الخلايا البطانية المزروعة بواسطة صفيحات مفعلة والسيتوكينات والفيبرين والثرومبين والاندوتوكسين ونقص الأكسجة ولكن هذا لا يحدث في الجسم الحي لأن التعبير عن العامل النسيجي في الخلايا البطانية يساهم في بدء حوادث التخثر وحتى في الظروف المرضية لا يوجد دليل على مساهمة العامل النسيجي البطاني في تشكيل الخثار العصيدي Atherothrombosis وبالمقابل فإن الخلايا البطانية يمكن أن تحرض زيادة التخثر فعندما يبدأ التخثر تتسارع فعالية العامل العاشر موضعياً في خلايا بطانية مجاورة حيث يرتبط مع العامل الخامس والذي يزيد تعبيره على سطح الخلية البطانية بوجود أذية ميكانيكية ويترافق ذلك مع نقص في مستوى الثرومبومودولين مما يؤدي إلى تحريض تفعيل الثرومبين، وأخيراً إذا كانت الظروف طبيعية فإن البطانة السليمة تنقص التعبير عن جزيئات الالتصاق أما في البطانة المفعلة يزيد التعبير عن هذه الجزيئات وتستطيع في نهاية الأمر الصفيحات والكريات البيض وأيضاً الكريات الحمر الارتباط بالخلايا البطانية مما يعيق جريان الدم ويفعل المزيد من عوامل التخثر [82].

2.2.2 سيولة الدم Blood Fluidity:

تمنع الخلايا البطانية الوعائية الالتصاق والتكدس والتفعيل الصفيحي وتحرض على عدم التكدس الصفيحي Platelet De-aggregation بالتعبير عن حمض 13 – هيدروكسي اوكتا ديكا دينوئيك 13- HODE على سطح الخلايا وبتحرير البروستاسايكلين وأوكسيد الآزوت No، واستقلاب ATP-ADP ونوكليوتيداز الخارجية في الغشاء ومنع تفعيل الثرومبين وهو عامل تكدس قوي . إن مركبات أول أكسيد الآزوت والبروستاسايكلين التي تتحرر من البطانة ليست فقط موسعات وعائية قوية ولكنها أيضاً مثبطات فعالة لالتصاق وتكدس الصفيحات ولها أيضاً تأثير تآزري مع باقي المواد التي تقوم بتفعيل غوانيليل سايكلاز وأدينيل سايكلاز في ثبيط التكدس الصفيحي، وتعمل الخلايا البطانية أيضاً كعوامل طبيعية مضادة للتخثر حيث تُعبر عن الثرومبومودولين Thrombomodulin على سطح الخلية الذي يحول الثرومبين من إنزيم مؤهب للتخثر إلى إنزيم مضاد تخثر لأن الثرومبين المرتبط بالثرومبومودولين يفعل البروتين C الذي يعمل مع البروتينS على كبح شلال التخثر من خلال عدم تفعيل العامل الخامس والثامن، بالإضافة لذلك فإن سطح الخلية البطانية غني بجزيئات سلفات الغليكوزامينوغليكان الشبيهة بالهيبارين التي ترتبط مع مضاد الثرومبين مما يثبط الثرومبين والعامل العاشر وأخيراً فإن مثبط العامل النسيجي الذي تعبر عنه الخلايا البطانية يثبط المركب المؤلف من العامل السابع والعامل النسيجي [84].

2.2.3 انحلال الفيبرين Fibrinolysis:

يقوم الجهاز الحالّ للفيبرين بحلّ الخثرة وإعادة الوعاء الدموي إلى شكله الطبيعي ويتضمن الجهاز الحال للفيبرين طليعة إنزيم هو البلاسمينوجين الذي يتحول إلى بلاسمين فعال بعاملين مختلفين هما مفعل البلاسمينوجين النسيجي t-PA ومفعل البلاسمينوجين يوريكيناز u-PA ويقوم البلاسمين بتفكيك الفيبرين في الخثرة الدموية إلى نواتج تحطم منحلة ، و يتحرر مفعل البلاسمينوجين النسيجي t-PA من الخلايا البطانية بشكل عفوي أو أثناء التحريض بإجهاد القص أو بمقلد مثل الثرومبين أو البراديكينين، ويتحرر مفعل البلاسمينوجين يوريكيناز u-PA من الخلايا البطانية المفعلة فقط استجابة للسايتوكينات أو عوامل النمو[85] .

يلعب مفعل البلاسمينوجين النسيجي البطاني t-PA دوراً كبيراً في عملية انحلال الليفين ولكن فعاليته تكون مضبوطة بشدة، والمثبط الرئيسي له في البلاسما هو مثبط مفعل البلاسمينوجين وهو بروتين يفرز من الخلايا البطانية عفوياً أو بعد التحريض بالثرومبين، وتعتبر زيادة فعالية مثبط مفعل البلاسمينوجين عامل خطورة مستقل في الأمراض القلبية الوعائية حيث وجدت الدراسات أن الفئران التي لديها نقص في مثبط مفعل البلاسمينوجين تبدي زيادة في انحلال الليفين ومقاومة للتخثر الوريدي أما الفئران التي لديها زيادة في التعبيرعنه يحدث لديها انسداد خثاري وريدي.

2.2.4 النفوذية الوعائية vascular permeability :

تشكل البطانة حاجز نصف نفوذ بين الدم والنسج المحيطة، وإن تنظيم مرور الجزيئات الضخمة والمنحلة من وإلى الدم عبر جدار الوعاء الدموي يعتبر عملاً هاماً للبطانة ويمكن أن تقسم النفوذية إلى نفوذية أساسية التي تحدث على مستوى الشعريات التي تعد الموقع الرئيسي للتبادل في السرير الوعائي والنفوذية المحرضة المترافقة مع الالتهاب التي تتضمن الوريدات بعد الشعرية post – capillary venules، وتتحرك السوائل والجزيئات المنحلة الصغيرة بشكل منفعل passive عبر الحاجز بواسطة طريق مجاور للخلايا paracellular route، أما الجزيئات الضخمة فإنها تمر بالطريقين مجاور للخلايا والطريق عبر خلوي[86].

2.2.5 عبور الكريات البيض Leukocyte Traffick:

إن التآثر interaction بين الكريات البيض والبطانة الوعائية هو عملية فيزيولوجية وفيزيولوجية مرضية تسهم في حدوث الاستجابة المناعية والعمليات الالتهابية الحادة والمزمنة بالإضافة إلى حوادث التخثر. وإن مرور الكريات البيض من الدوران إلى النسج المحيطة يتطلب التصاق الكريات البيض إلى سطح الخلايا البطانية وهجرتها ويحدث ذلك غالباً على مستوى الوريدات بعد الشعرية لكن يمكن أن يحدث على مستوى الأوردة الكبيرة و والشرينات، وفي الظروف الطبيعية لا تلتصق الكريات البيض بسطح البطانة ولكن في الظروف المرضية يزداد التعبير عن جزيئات الالتصاق (عائلة السيليكتين selectin) في الخلايا البطانية والكريات البيض، والسيليكتينات هي بروتينات سكرية غشائية نمط 1 تتشابه بنيوياً بنسبة 50% وهي (سيليكتين E، سيليكتين L، سيليكتين P) لكل من البطانة والكريات

البيض والصفيحات على التتالي، ويُؤمن النطاق (domain) البروتيني خارج خلوي للسيليكتين الارتباط مع الكريات البيض بينما النطاق السيتوبلاسمي له دور في إشارة انزيمات الكيناز. عندما تكون الخلايا البطانية غير مفعلة يخزن السيليكتين P في أجسام ويبل – بالاد (weibel – palade) ويُعبر عنه بسرعة على سطح الخلية بعد التفعيل بالوسائط الالتهابية وغالباً على مستوى الوريدات بعد الشعرية، أما السيليكتين E فهو خاص بالخلايا البطانية، ويعبر عنه عادةً بشكل ضعيف لكن بعد التفعيل يزداد التعبير عنه وخاصةً في الخلايا البطانية للوريدات بعد الشعرية، وتتواسط جزيئات السيليكتين P وE التصاق الكريات البيض في موقع الالتهاب. وأظهرت الدراسات أن الفئران التي لديها نقص في سيليكتين E أو سيليكتين P تبدي نقص في التصاق الكريات البيض بينما في الإقصاء المضاعف double knock–out فإن التصاق الكريات البيض يتأذى بشدة، ويوجد عدة أنواع من الربيطة للسيليكتين في الكريات البيض وأهمها ربيطة غليكوبروتين سيليكتين PSGL . تُؤمن جزيئات الالتصاق اتصال وثيق بين الكريات البيض وسطح البطانة. وفي بعض الحالات المرضية مثل التصلب العصيدي تتجمع الكريات البيض في جدار الوعاء ويمثل ذلك الخطوة الباكرة الهامة في تطور المرض[87,88].

2.2.6 تكوين الأوعية الدموية Angiogenesis:

يشير تكوين الأوعية الدموية إلى الحوادث الأولية في التطور الوعائي والتي تتضمن هجرة طلائع الخلايا البطانية وتمايزها وتجمعها في شبكة وعائية بدئية، ويحدث التكوين الوعائي بعد الولادة من خلال طلائع الخلايا البطانية المتولدة من نقي العظم والتي تندمج في الأوعية الموجودة أو تحرض نمو وعاء جديد استجابة لتحرر عوامل محرضة، وإن تكوين الأوعية هو نمو شعريات جديدة مشتقة من الأوعية الدموية الموجودة مسبقاً وهذه العملية أساسية في نمو وتطور الكائن الحي وفي عمليات الترميم والشفاء، ويمكن أن يكون تكوين الأوعية مرافقاً لحالات مرضية، وفي جميع الحالات فإن تكوين الأوعية الفيزيولوجي والإمراضي يتضمن بدئياً الخلايا البطانية، وتساهم الخلايا العضلية الملساء والخلايا الخارجية المحيطة في استقرار الأوعية الدموية المتشكلة حديثاً وهي خطوة هامة حتى يصبح الوعاء الجديد ناضجاً من الناحية الشكلية والوظيفية [89]، وتستطيع الخلايا البطانية الجائلة في الدوران أن

تتمايز إلى خلايا بطانية ناضجة وتحل محل الخلايا البطانية المتأذية أو الهرمة حتى تحافظ على سلامة الطبقة البطانية بالإضافة لدورها في توليد أوعية جديدة حيث شوهدت في أماكن تكوين الأوعية ويتم انتقال طلائع الخلايا البطانية المشتقة من نقي العظم ودورها في مواقع تكوين الأوعية الجديدة بتأثير عوامل النمو المختلفة وانزيم الميتالوبروتيناز metalloproteinase وجزئيات الالتصاق والسايتوكينات، ويساهم التكوين الوعائي أيضاً في نمو الأعضاء بعد الولادة لذلك تلعب الخلايا البطانية دوراً في تنظيم حجم مختلف الأعضاء في الجسم وفي البالغين يستمر دور التكوين الوعائي في العمليات الفيزيولوجية مثل التكاثر وشفاء الجروح أو في الاستجابة لعوامل محرضة مثل نقص الأكسجة والالتهاب، بالإضافة إلى عدة حالات مرضية يحدث فيها زيادة أو نقص في التكون الوعائي.

تكون الخلايا البطانية في الحالة الطبيعية هادئة وغير مفعلة ومن أكثر الخلايا في الجسم من ناحية الاستقرار الوراثي، ويبلغ عمرها في الدوران مئات الأيام [90] ولكن خلال عملية التكوين الوعائي فإنها تتكاثر بسرعة وينقص عمرها في الدوران إلى أقل من 5 أيام، وإن التكوين الوعائي عملية معقدة منظمة بدقة زمانياً ومكانياً، تستجيب خلاله الخلايا البطانية لعوامل محرضة للتكوين الوعائي تتحرر من الأنسجة المحيطة ناقصة الأكسجة ثم تقوم بتفكيك النسيج خارج الخلوي وتتكاثر وتهاجر نحو أعمدة مكونة للأوعية وتؤسس تراكيب أنبوبية تشكل أساس الأوعية الدموية الجديدة وحتى تتمكن من الهجرة فإنها تفقد اتصالها مع البطانة والخلايا المحيطة وتحطم الصفيحة القاعدية بتأثير الانجيوبيوتين – 2 ، كما تساهم عدة أنواع من الأنزيمات في انحلال النسيج خارج خلوي مثل مثبطات ومفعلات البلاسمينوجين، ميتالوبروتيناز، هيبارييناز، تريبتاز، كاتيبسين، كيماز، كاليكيرين ومثبطاتها وتحت تأثير البروتيناز تتحرر عوامل النمو من النسيج مثل (IGF-1،VEGF) و TNF-a وفي نفس الوقت فإن عوامل مثبطة للتكون الوعائي تتحرر أيضاً من النسيج مثل Thrombospondin، Canstatin، Tumstatin، Angostatin Arrestin، Endostatin من أجل إيقاف عملية النمو الوعائي، وتحت تأثير عوامل النمو ومواد الجذب الكيميائي تهاجر الخلايا البطانية وتتكاثر و يلعب عامل النمو البطاني الوعائي VEGF الدور الأساسي في هذه العملية مع

وجود اختلاف في آليات التكوين الوعائي حسب سبب التوعي الجديد (فيزيولوجي أو مرضي) وحسب الجزء من السرير الوعائي[78].

2.2.7 التقويض والاستقلاب Metabolism and Catabolism:

تقوم الخلايا البطانية بفعاليات استقلابية كثيرة تختلف حسب موقعها في السرير الوعائي وحسب نوع وحجم الوعاء الدموي، وتستطيع الخلايا البطانية أن تقوم بتفعيل أو استقلاب عدة عوامل جائلة في الدوران ومنها الهرمونات عديدات الببتيد، النوكليوتيدات، البروتينات الشحمية، مستقلبات حمض الاراشيدونيك والجذور الحرة، وعلى سبيل المثال فإن خلايا البطانة تستطيع التعبير عن انزيم مونو أمين أكسيداز MAO و كاتيكول O ميتيل ترانسفيراز COMT (التي تقوم بتخريب الادرينالين والسيروتونين)، والتعبير عن الانزيم المحول للانجيوتنسين Angiotensin – Converting Enzyme (ACE) (الذي يقوم بتفعيل انجيوتانسين – 2 وتحطيم البراديكينين و الانكيفالين) ، وعن انزيم الببتيداز NEP (الذي يقوم بتعطيل الببتيدات المدرة للصوديوم والمادة P والبراديكينين والاندوتيلين) والتعبير عن الانزيم المحول للاندوتيلين ECE (الذي يقوم بإنتاج الاندوتيلين و تعطيل التاكيكينين و ببتيدات الأميلوئيد)، وعن انزيم ثنائي ببتديل ببتيداز DPP (المسؤول عن انقسام الببتيد الشبيه بالغلوكاغون GIP-1 واستقلاب الببتيد العصبي NPY-1) [91,92].

2.2.8 تنظيم المقوية الوعائية Vascular Tone Regulating :

2.2.8.1 تنظيم كمون الغشاء ودور شوارد الكالسيوم داخل خلوي:

يشكل الغشاء الخلوي طبقة مضاعفة شحمية نصف نفوذة semi – permeable للشوارد تسبب فرق في الكمون بين الوسط الداخلي و الخارجي، وإن شوارد البوتاسيوم والصوديوم وبشكل أقل الكلور والكالسيوم لها الدور الأساسي في استقرار كمون الغشاء الخلوي. تبلغ قيمة كمون الغشاء أثناء الراحة للخلايا العضلية الملس الوعائية والخلايا البطانية بين 40– و 70– ميلي فولط و هذا يشير إلى أن الغشاء في أثناء الراحة يكون نفوذاً بشكل رئيسي لشوارد البوتاسيوم، وعند زيادة نفوذية الغشاء لشوارد البوتاسيوم خلال انفتاح قنوات البوتاسيوم سوف يتجه كمون الغشاء

باتجاه كمون توازن شوارد البوتاسيوم وتسبب فرط استقطاب الخلية وبالعكس فإن زيادة النفوذية لشوارد الصوديوم سوف يسبب نزع استقطاب الخلية [81].

تقوم شوارد الكالسيوم بدور رسول ثاني داخل خلوي وتساهم في تنظيم عدة عمليات خلوية مثل التقلص العضلي والفعاليات الإفرازية، إن تنظيم تركيز الكالسيوم داخل خلوي في الخلايا البطانية والخلايا العضلية الملساء الوعائية له أهمية كبيرة في ضبط المقوية الوعائية حيث تعتمد فعالية الخلايا البطانية وقدرتها على تصنيع و تحرير عوامل فعالة وعائياً على تغير تراكيز الكالسيوم داخل خلوي، وفي أثناء الراحة يكون تركيز الكالسيوم داخل خلوي في الخلايا البطانية والعضلية الملساء الوعائية منخفضاً (أقل من 100 nm)، وتكون شوارد الكالسيوم معزولة في أماكن تخزين خاصة مثل الشبكة الهيولية العضلية والمتقدرات ويتم نقلها إلى خارج الخلية بآليات محددة، ويرتفع تركيز الكالسيوم داخل الخلية بدخوله من الوسط خارج خلوي أو بتحريره من مخازنه داخل الخلية فمثلاً الاستيل كولين يحرض تحرر الكالسيوم من مخازنه الداخلية والذي يتضمن IP3 ومستقبلات ريانودين ryanodine ويلعب مستوى كمون الغشاء وفعالية القنوات والمضخات الشاردية دوراً أساسياً في المحافظة على استتباب الكالسيوم[80].

ينظم الكالسيوم وظائف الخلية البطانية ومنها اصطناع وتحرر NO ، البروستاسايكلين، العوامل المقلصة المشتقة من البطانة (Endothelium-Derived Contracting Factors (EDCF، عامل فون وليبراند، مفعل البلاسمينوجين النسيجي tPA ، وتنظيم الاستجابة لعوامل فرط الاستقطاب المشتقة من البطانة (EDHF) وضبط النفوذية الوعائية والتكاثر الخلوي والتكون الوعائي، وتحدث تغيرات في تركيز الكالسيوم داخل خلوي كاستجابة لتفعيل مستقبل أو تحريض ميكانيكي مثل إجهاد القص Shear Stress الذي يعد محرض فيزيولوجي هام للخلية البطانية [93] .

2.2.8.2 مضخة صوديوم بوتاسيوم Sodium-potassium ATPase :

يعبّر سطح الغشاء الخلوي عن مئات أو ملايين النسخ من مضخة صوديوم بوتاسيوم، وتقوم هذه المضخة باستمرار بضخ الصوديوم إلى الوسط خارج خلوي وضخ البوتاسيوم إلى الوسط داخل خلوي، وتحافظ هذه العملية الحيوية على

الممالات الشاردية للصوديوم والبوتاسيوم وتتم باستهلاك جزء من طاقة ATP التي تنتجها الخلية، وهذه الممالات الشاردية تسمح بدخول الغلوكوز والحموض الأمينية وتنظيم PH وحجم الخلية كما تحافظ على استتباب الكالسيوم وتلعب الدور الرئيسي في تنظيم كمون الغشاء وفعالية الخلايا .

و تقوم المضخة بإخراج ثلاث شوارد صوديوم مقابل إدخال شاردتي بوتاسيوم، تتألف مضخة Na+/K+ من وُحيدتين ألفا وبيتا Subunits مرتبطتين برابطة غير تساهمية، وتم تحديد 4 نظائر مختلفة للوحيدة ألفا (ألفا 1 إلى ألفا 4) و ثلاثة نظائر للوحيدة بيتا (بيتا 1 إلى بيتا 3) في خلايا الثدييات ويقوم غشاء الوحيدة ألفا بالوظيفة الانزيمية ويحوي مواقع ارتباط ATP وكل اتحاد للوحيدات ألفا وبيتا ينتج انزيم فعال وظيفياً يمتلك ألفة خاصة لشوارد Na+ و K+، وتعبر الخلايا البطانية والعضلية الملس الوعائية عن صيغة مماثلة لمضخة Na+/ K+ وهي تضم الوحيدة الفرعية ألفا 1 التي تتفعل بتركيز 5 ميلي مول للبوتاسيوم خارج خلوي ، كما تستطيع الخلايا البطانية والخلايا العضلية الملس الوعائية أن تعبر عن النظائر ألفا 2 وألفا 3 التي تتفعل بزيادة تركيز البوتاسيوم خارج خلوي ضمن مجال يتراوح بين 3 و 10 ميلي مول ولذلك تستطيع أن تلعب دوراً في تنظيم جريان وضغط الدم [94,95].

إن قنوات البوتاسيوم هي أكبر القنوات الشاردية وتحتوي وحدات فرعية أكثر عدداً وتم تحديد أكثر من 75 جين مختلف له علاقة بقنوات البوتاسيوم في جينوم الإنسان ووظيفة قنوات البوتاسيوم أن تسمح بمرور البوتاسيوم خلال الغشاء البلاسمي بطريقة خاصة جداً، تحدد قنوات البوتاسيوم كمون الغشاء أثناء الراحة وتساهم في تنظيم حجم الخلية وتلعب دوراً في العديد من سبل الإشارة الخلوية بما فيها تنظيم مقوية الخلايا العضلية الملساء وبالتالي جريان الدم، وتم تصنيف قنوات البوتاسيوم في 4 مجموعات فرعية وهي قنوات البوتاسيوم المبوبة بالفولتاج (KV) وقنوات البوتاسيوم المفعلة بالكالسيوم (Kca) وقنوات البوتاسيوم ثنائية المسام (K2P) وقنوات البوتاسيوم ذات الانتقاء الداخلي (Kir) [96]، إن فعالية قنوات KV تعتمد على الفولتاج وتنظم ببروتينات كيناز (PKA و PKG و PKC) وتعبر الخلايا العضلية الملس الوعائية عن أنواع فرعية لقنوات KV ويعتمد ذلك على طبيعة السرير الوعائي وحجم

الشريان وتلعب هذه القنوات دوراً أساسياً في ضبط كمون الغشاء الخلوي ومقوية العضلات الملس الوعائية وإن تفعيلها أثناء نزع الاستقطاب الذي ينتج عن سبب فيزيائي مثل زيادة الضغط داخل اللمعة أو عن وسائط عصبية هرمونية مثل النورادرينالين والاندوتيلين والانجيوتاسين-2 هو آلية مفيدة تحافظ على كمون الغشاء وتمنع التقلص الزائد للخلايا العضلية الملساء الوعائية وبالتالي تمنع التشنج الوعائي ويشار لهذه الآلية الواقية بالكبح المعتمد على الفولتاج، و يعبر عن قنوات KV في الخلايا البطانية للشريان الأبهرعند الفئران ويترافق نقص التعبير عنها في الفئران مع حدوث ارتفاع توتر شرياني وراثي.

قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج (Cav channels) تتواسط دخول الكالسيوم كاستجابة لنزع استقطاب الغشاء وتنظم العمليات داخل الخلية مثل التقلص والإفراز والنقل العصبي، وتكون فعاليتها أساسية لاقتران الإشارات الكهربائية على سطح الخلية بالحوادث الفيزيولوجية في الخلايا، وهي تصنف ضمن بروتينات القنوات الشاردية الغشائية بما فيها قنوات الصوديوم والبوتاسيوم المبوبة بالفولتاج وترمز بجينات مختلفة وتصنف إلى 3 أنواع فرعية حسب تسلسل الحموض الأمينية للوحيدة ألفا [80].

2.2.8.3 إشارة الكالسيوم في الخلايا العضلية الملساء الوعائية :

إن استتباب الكالسيوم ضروري لتقلص العضلات الملس الوعائية ويمكن أن يتم تفعيل هذا التقلص بعوامل مقبضة للأوعية أو بنزع استقطاب الغشاء الخلوي أو بتحريض ميكانيكي مثل زيادة الضغط داخل الوعاء. ويبدأ التقلص مع زيادة تركيز الكالسيوم الحر داخل الخلية من خلال تفعيل قنوات (TRP) Transient Receptor Potential وتفعيل قنوات Cav المحرض بنزع الاستقطاب وذلك استجابة لتحريض فيزيائي[97] (ضغط ، تمطط) وإن تقلص العضلات الملس الوعائية يتضمن مصدرين كبيرين لشوارد الكالسيوم وهما دخول Ca من الوسط خارج الخلوي وتحرر الكالسيوم من المخازن الداخلية ويختلف ذلك حسب نوع العامل المحرض والوعاء الدموي، وتعد الشبكة

الهيولية العضلية المكان الرئيسي لتخزين وتحرير Ca كما تلعب المتقدرات أيضاً دوراً هاماً في استتباب Ca خاصة عندما يكون تركيز الكالسيوم داخل الخلية مرتفعاً.

كما أن بعض أجزاء الشبكة الهيولية العضلية تمتد إلى الغشاء البلاسمي بالقرب من مضخة Na+/K+ و مُبادل Na/Ca وقنوات TRP وقنوات Cav لتشكل البلاسميروزوم Plasmerosome وهي وحدات وظيفية متخصصة في تنظيم Ca ولها دور واضح في تنظيم الإشارة في الخلايا العضلية الملس[98] ، كما يوجد مضخات Ca تحافظ على مدروج كالسيوم بين داخل الشبكة الهيولية العضلية والهيولى المحيطة، و يخزن الكالسيوم داخل الشبكة الهيولية العضلية بارتباطه مع بروتينات خاصة مثل كالسيكويسترين Calsequestrin .

ويسبب تحريض مستقبلات غشائية مرتبطة بالبروتين G استجابة تقلصية من خلال تفعيل فوسفوليبازC وتشكيل اينوزيتول ثلاثي الفوسفات IP3 و تحرير الكالسيوم من المخازن الداخلية كما يسبب تحريض قنوات TRP دخول Ca وحدوث نزع استقطاب مما يفعل Cav قنوات الكالسيوم المفعلة بالفولتاج وعندما يزيد تركيز الكالسيوم داخل خلوي فإنه يفعل الكالمودولين و يسمح بفسفرة الميوزين (myosin) و الارتباط مع الاكتين. وينتهي التقلص عندما يعود الكالسيوم داخل الخلية إلى مستواه الطبيعي بسبب توقف تفعيل قنوات Cav وقنوات TRP التالي لعودة استقطاب الخلية والذي ينقص دخول Ca أوبسبب ضخ شوارد Ca إلى خارج الخلية عن طريق مضخة كالسيوم غشائية بلاسمية خاصة أو عودتها إلى الشبكة بمضخة خاصة، كما يمكن إخراج Ca أيضاً بمُبادل Na+/Ca+2 مما يؤدي إلى زيادة Na في داخل الخلية و يفعل مضخة Na+/K+ والتي تسبب فرط استقطاب الخلية العضلية وبالتالي الاسترخاء[99].

2.2.8.4 الاتصال بين الخلايا وتنسيق الوظيفة الوعائية:

إن تنسيق وتكامل الاستجابة بين مختلف الخلايا هو أمر أساسي لتحقيق الأداء المناسب لوظيفة الأعضاء وينطبق ذلك على جدار الوعاء الدموي، تستطيع الخلايا التواصل فيما بينها إما بتحرير هرمونات ووسائط مختلفة أو عن

طريق اتصالات كيميائية أو كهربائية (قنوات الموصلات الفضوية) وقد لوحظ وجود اتصال كهربائي مباشر بين الخلايا من خلال قنوات تمتد بالقرب من غشاء الخليتين المتجاورتين تؤمن تماس موضعي واتصال بين هيولى الخليتين وتكون نفوذة للشوارد وأيضاً لرسول ثاني مثل AMP-c ، IP3 ، ATP ، ADP ، البيتيدات الصغيرة والحمض الريبي النووي RNA [100] .

تتألف الموصلات الفضوية الوعائية من وحيدات بروتينية تسمى كونيكسينات Connexins ولها 4 أنواع مختلفة CX37-CX40-CX43-CX45 ويعتمد التعبير عنها على نوع وحجم ودرجة تطور الوعاءالدموي، وتكون القنوات داخلها حساسة لتغيرات كمون الغشاء ويمكن أن تُفتح أو تُغلق نتيجة نزع أو فرط استقطاب ويمكن أن تنظم بتعديلات بعد الترجمة مثل الفسفرة وإضافة النتريت، ويمكن أن تنفتح استجابة لتحرر إشارات صماوية ذاتية أو نظير صماوية في الدوران أو في الوسط داخل خلوي، وهي ذات ناقلية كبيرة مما يتطلب تنظيم انفتاحها وانغلاقها بدقة للمحافظة على سلامة الخلية [80].

تؤمن الموصلات الفضوية متماثلة الخلايا الاتصال بين الخلايا العضلية الملساء الوعائية أو بين الخلايا البطانية ، وتسيطر الكونيكسينات CX45-CX43 في الخلايا العضلية الملساء الوعائية للشرايين الكبيرة وهي تلعب دوراً أساسياً في تنسيق التغيرات في كمون الغشاء وشوارد الكالسيوم بين الخلايا المتجاورة وبالتالي في الاستجابة التقلصية للعوامل المحرضة وتتصل الخلايا البطانية في الأوعية الدموية الكبيرة بكونيسكينات CX40-CX37 ويعبر عن CX43 في أماكن الجريان الدموي المضطرب في نقاط التفرع ويمكن أن يكون لها دور في تنظيم تكاثر وموت الخلايا البطانية في هذه الأماكن التي تتميز بزيادة قوى إجهاد القص[101] ، أما في الأوعية المقاومة وبالمقارنة مع الشرايين الكبيرة والأوردة فإنه يتشكل موصلات فضوية إضافية بين الخلايا العضلية الملس الوعائية والخلايا البطانية بواسطة بروزات تظهر من خلال ثقوب في الجزء الرقيق الخارجي للغلالة الباطنة للوعاء الدموي وتسمى الموصلات الفضوية العضلية البطانية، وهي تُهيئ لمستوى جديد من التكامل والتنسيق في جدار الوعاء وهكذا فإن تحرر مادة عصبية

هرمونية في الدم من بعض الخلايا المفعلة وانتشارها عن طريق الموصلات الفضوية يسمح بتقلص واسترخاء متزامن لكامل جدار الوعاء[102]، ويلعب CX40 في الشرايين دوراً هاماً في الاسترخاء المعتمد على البطانة حيث لوحظ أن حذف الجين المسؤول عنه يسبب نقص في التوسع الوعائي المحرض بالأستيل كولين[103]، وترتبط التغيرات في مستوى التعبير عن الكونيكسينات مع أمراض وعائية مختلفة مثل ارتفاع التوتر الشرياني والتصلب العصيدي [104].

2.2.8.5 تنظيم المقوية الوعائية المعتمد على البطانة واصطناع NO البطاني:

تم التعرف على آلية الاستجابة المعتمدة على البطانة الوعائية بعد أبحاث Furchgott الذي استنتج الدور الهام للخلايا البطانية في تحرير عوامل تؤثر بشكل مباشر على تقلص واسترخاء الخلايا العضلية الملس و تنظيم المقوية الوعائية. وأظهر Furchgott أن وجود طبقة الخلايا البطانية ضروري لحدوث الاسترخاء في شريط معزول من الشريان الأبهر في الأرنب استجابة للأستيل كولين كما ذكر أن سبب الاسترخاء هو تحرر عامل الاسترخاء البطاني (Endothelium -Derived Relaxing Factor (EDRF الذي يؤثر بشكل رئيسي على غوانيليل سيكلاز Guanylyl Cyclase في الخلايا العضلية الملس الوعائية ويسبب الاسترخاء بآلية مشابهة لآلية النترات في توسيع الأوعية ونصف عمره قصير ويبلغ حوالي عدة ثوان في المحلول الفيزيولوجي ويتعطل عمله بشوارد فوق الأكاسيد مما دفع إلى اقتراح أن EDFR و NO هما عامل واحد أو متشابهان إلى حد كبير.

تم تحديد الانزيم المسؤول عن تركيب NO في الخلايا البطانية من الحمض الاميني ل- ارجينين وهو انزيم اصطناع NO البطاني endothelial NO Synthase (eNOS)، وتم تحديد دور نظائر الحمض الأميني ل- ارجينين كمثبط نوعي لانزيم اصطناع NO [80].

يلعب NO دوراً حيوياً هاماً في الجهاز الهضمي والتنفسي والعصبي والمناعي وهو موسع وعائي قوي وعامل مضاد للتخثر، ويتم اصطناع رباعي هيدرو بيوبترين BH4 في الخلايا البطانية وهو عامل مساعد أساسي لانزيم eNOS، كما يلعب NO المشتق من ل- ارجينين دوراً في استجابة البالعات للعوامل الالتهابية و قدرتها على التخلص من

الجراثيم والخلايا الورمية، ويتواجد انزيم اصطناع NO في الدماغ ويتفعل بنواقل عصبية في عصبونات مختلفة وتم تصنيف انزيمات اصطناع NO إلى إنزيم اصطناع NO-1 أو العصبي nNOS وانزيم اصطناع NO-2 أو المحفز iNOS وانزيم اصطناع NO-3 أو البطاني eNOS وفي الحقيقة فإن التعبير عن مختلف الصيغ المتماثلة لانزيمات NOS أكثر تنوعاً مما تقترح أسماؤها فعلى سبيل المثال يمكن أن تتواجد الأنواع الثلاثة في جدار الوعاء، و يمكن أن يتم التعبير عن nNOS في الأعصاب ما حول الأوعية و أيضاً في الخلايا البطانية والعضلية الملساء، وتم توثيق التعبير عن iNOS في كل الخلايا المنواة في الجهاز القلبي الوعائي وفي جدار الوعاء الدموي بما فيها الخلايا البطانية والعضلية الملساء بالإضافة إلى الخلايا البدينة والخلايا المصورة لليف والكريات البيض، ويعبر عن eNos في الخلايا البطانية بشكل أساسي وأيضاً في الخلايا العضلية القلبية والصفيحات الدموية، وتحوي إنزيمات NOS الثلاثة نطاق domain أكسجيناز وريدوكتاز، إن تحول ل–أرجينين إلى NO بانزيم eNOS يتضمن خطوتين مستقلتين الأولى هي تحويل ل–ارجنين إلى NG–هيدروكسي ارجنين و الثانية تؤدي الى تشكيل NO و ل– سترولين بوجود كالمودولين كالسيوم والأكسجين و ورباعي هيدرو بيوبترين BH4 و adenine nicotinamide dinucleotide phosphate (NADPH) ، وبما أن NO جذر غازي حر له فعالية حيوية قوية فإن هذا يتطلب تنظيم دقيق لاصطناعه ومن ثم التخلص منه في الوقت الصحيح.

يتم تنظيم انتساخ eNos بعوامل محرضة فيزيائية وكيميائية ووراثية، ويتعزز انتساخ eNOS بوجود إجهاد قص Shear Stress طبائقي وموجي Laminar and oscillatory وتتم الاستجابة للجريان الطبائقي بانتساخ eNOS مع التعبير عن جينات أخرى منظمة للمقوية الوعائية و لها تأثيرات واقية من التصلب والخثار ومضادة للالتهاب [80].

يتوضع eNos في الغشاء السيتوبلاسمي وجهاز غولجي في الخلايا البطانية وتنظم فعالية eNos بفسفرة السيرين والتيرونين والتيروزين وإن تثبيط فسفرة السيرين 1177 بسبب ارتباط جزيئة سكر بذرة أكسجين في الحمض الأميني

السيرين تساهم في نقص تشكل No في الداء السكري وأما فسفرة التيروزين 657 تترافق مع نقص إنتاج No كاستجابة للشدة التأكسدية في اضطراب وظيفة البطانة الذي يحدث في ارتفاع التوتر الشرياني ، ينتج تفعيل eNos المعتمد على الكينازعن محرضات مختلفة فيزيائية وكيميائية وهرمونية ومنها إجهاد القص و نقص الأكسجة و عامل النمو البطاني الوعائي VEGF وهرمون adiponectin الذي يؤثر على عدة عمليات استقلابية وبشكل رئيسي حساسية الأنسولين وتنظيم مستوى الغلوكوز[105].

يحرض إجهاد القص إنتاج No في طورين طور سريع وعابر يعتمد على كالسيوم كالمودولين ويتلوه طور ثاني بطيء مع استمرار إنتاج No بشكل أقل مترافق مع استمرار التعرض لإجهاد القص ss ، وفي الخلايا البطانية المعرضة لإجهاد القص فإن eNos يتوضع بشكل رئيسي في مستوى الموصلات الخلوية متماثلة الخلايا [106].

2.2.8.6 تخزين NO وإنتاج NO المستقل عن إنزيم eNOS:

NO جذر كيميائي نشيط يبلغ نصف عمره عدة ثوانٍ في النسج والسوائل الفيزيولوجية ويتم تعطيله بتفاعله مع شاردة فوق أكسيد $O2^-$ ليشكل بيروكسي النتريت $NO3^-$ أو تفاعله مع أوكسي هيموغلوبين ليشكل نترات وميثموغلوبين، لكن يستطيع No أن يحدث تأثيرات طويلة الأمد في الجهاز القلبي الوعائي وذلك إما بنقله بحوامل بروتينية بعملية dinitrolystion /S-nitrolysation لثمالات السيستين في البروتين وهي عملية حيوية تحدث في بروتينات عديدة منها الألبومين والهيموغلوبين و تسمح بنقل NO بعيداً عن موقع اصطناعه أو بتخزينه موضعياً حيث يخزن NO بتشكيل مركبات حديد دينيتريزول مرتبطة بالبروتين وكذلك فإن NO يمكن أن يتأكسد الى نتريت إما عفوياً أو بوجود الأكسجين أو إنزيمياً بانزيم تخزين النحاس البلاسمي (سيروبلاسمين) ويمكن أن ينشأ النتريت nitrite مباشرة من طعام مهضوم أو بشكل غير مباشر من النترات عن طريق انزيم ريدوكتاز الموجود في فلورا الفم والجهاز الهضمي، وتستطيع مركبات الهيموغلوبين وانزيم أكسيداز الكزانتين و السيتوكروم p450 مونو اكسجيناز والسيتوكروم C أن تقوم بدورمماثل لانزيم ريدوكتاز وتنتج NO من النتريت، وهذه الآليات الموجودة في الدوران يمكن أن تلعب

دوراً هاماً في التوسع الوعائي في حالات نقص الأكسجة، ويمكن أن تؤثرعلى الفعالية الخلوية في المتقدرات داخل الخلايا العضلية القلبية وتنظيم عملياتها الاستقلابية وحمايتها من نقص التروية [107,108].

2.2.8.7 وظائف أول أكسيد الازوت NO:

تترافق معظم تأثيرات NO الفيزيولوجية مع تغعيل انزيم غوانيليل سيكلاز في الخلايا العضلية الملس الوعائية وحدوث التوسع الوعائي، كما يلعب دوراً أساسياً في حوادث الإشارة في المتقدرات وتنظيم الاستجابة الخلوية في ظروف نقص الأكسجة وعلى سبيل المثال فإن انخفاض تراكيز الكالسيوم داخل الخلوي الذي يساهم في تثبيط التفعيل الصفيحات وتحريض التوسع الوعائي يتضمن نقل الكالسيوم بمضخة الشبكة الهيولية العضلية وعودته إلى مخازنه، وهذا يعود إلى دور NO في تنظيم الأكسدة الخلوية بواسطة الغلوتاتيون بشكل مستقل عن غوانيليل سيكلاز ، يرتبط NO بشكل عكوس مع أكسيداز ستيوكروم C بالتنافس مع الأكسجين ويثبط فعاليته مما يؤدي إلى تغير الإشارة المنظمة لفسفرة البروتين G وتثبيط مستقبلات اينوزيتول ثلاثي الفوسفات IP3 ونقص تحرر الكالسيوم من مخازنه الداخلية، كما أن تثبيط القنوات الشاردية غير النوعية TRP و قنوات الكالسيوم المفعلة بالفولتاج تنقص دخول Ca ويسبب نزع فسفرة كيناز الميوزين نقص الحساسية للكالسيوم مما يؤدي إلى حدوث الاسترخاءفي الخلايا العضلية الملساء الوعائية إما بنقص تراكيز الكالسيوم داخل خلوي أو بنقص حساسية الكالسيوم للبروتينات التقلصية.

يتم اصطناع NO من الجراثيم وله دور حيوي كبير في الثدييات، ويلعب انزيم اصطناع NO البطاني (eNOS) الدور الأساسي في تنظيم المقوية الوعائية وقد لوحظ أن الفئران التي حدث لديها إقصاء مضاعف لانزيم eNOS ظهر لديها ارتفاع في الضغط الشرياني ولم يحدث استرخاء معتمد على البطانة في الشرايين استجابة للأستيل كولين، وبالمقابل فإن الفئران التي لديها زيادة في التعبيرعن eNOS يكون لديها انخفاض في الضغط . وبالمقابل فإن NO الذي يتم اصطناعه بانزيم NO المحفز (iNOS) له دور في التوسع الوعائي في بعض الحالات المرضية فعلى سبيل المثال iNOS مسؤول عن انخفاض الضغط الجهازي الشديد الملاحظ في الصدمة السمية وتكون الفئران التي حدث

لديها إقصاء مضاعف لانزيم iNOS مقاومة لانخفاض الضغط المحرض بالإنتان أما NO الذي يتم اصطناعه بانزيم NO العصبي (nNOS) هو ناقل عصبي مثبط ويُعبر عنه في الأعصاب، وإن NO المشتق من eNOS و nNOS يسبب التوسع الوعائي بآليات متشابهة ويمكن لإحدى الآليات أن تعوض عن الأخرى. أظهرت الهندسة الوراثية أن الاسترخاء المعتمد على البطانة Endothelium-dependent للأستيل كولين تناقص بشدة مع زيادة الخلل الوراثي في جينات NOS وإن الحذف الثلاثي لجينات NOS يؤدي إلى تطور عفوي للأذيات الوعائية التصلبية العصيدية والتي تتضمن تشكل بطانة جديدة Neointimal Formation، وتثخن الطبقة الوسطى Medical Thickening، وتليف حول الوعاء Perivascular Fibrosis، وتشكل العصيدة Plaque Formation وذلك في الظروف الطبيعية، بالإضافة لذلك فإن هذه الفئران يحدث لديها احتشاء عضلة قلبية عفوي وموت قلبي مفاجئ وتطور نمط مشابه للمتلازمة الاستقلابية في الإنسان [109].

إن البطانة الوعائية تحافظ على التوازن بين التوسع والتقبض الوعائي وتثبط تكاثر هجرة الخلايا العضلية الملساء الوعائية وتمنع تحريض الالتصاق والتكدس الصفيحي وتخثر الدم، وإن NO يتدخل بشكل مباشر أو غير مباشر في كل هذه الوظائف وغياب هذا التوازن الدقيق يؤدي إلى حدوث اضطراب وظيفة بطانة الأوعية Endothelial Dysfunction في الأمراض القلبية الوعائية وارتفاع التوتر الشرياني والتي تكون فيها الشدة التأكسدية المظهر الأساسي وتؤدي إلى نقص اصطناع NO أو نقص توافره الحيوي أو تعطيل تأثيراته في الخلايا الهدف [81].

2.3 الببتيدات البطانية:

تستطيع الخلايا البطانية أن تصطنع عدة ببتيدات منها الاندوتيلين endothelin ، اليوروتنسين urotensin، الببتيد المعوي الفعال وعائياً Vip، المادة P ، الببتيد المتعلق بجين كالسيتونين CGRP ، الادرينوميدولين adrenomedullin ، الببتيد العصبي NPY ، الببتيد C المدر للصوديوم CNP، وأحياناً الانجيوتنسين-2.

وتسبب الببتيدات (CNP ،VIP،CGRP، ادرينوميدولين) استرخاء في الخلايا العضلية الملس الوعائية بينما الاندوتيلين واليوروتنسين والانجيوتنسين 2 وبشكل أقل NPY فهي مقبضة قوية للأوعية.

2.3.1 الاندوتيلين:

الاندوتيلين ET-1 هو ببتيد مؤلف من 21 حمض اميني وهو من أقوى المقبضات الوعائية وتم التعرف على ET-2 وET-3 ولها رموز جينية مختلفة، وإن ET1 عامل غدي صماوي ونظير صماوي وذاتي وهو الأهم والأكثر إنتاجاً من الخلايا البطانية و بالإضافة لعمله كببتيد فعال وعائياً فإنه يلعب دوراً في عملية التصلب العصيدي وتطور الالتهاب داخل جدار الوعاء. وتتوضع مستقبلات الاندوتيلين ETA و ETB على الخلايا العضلية الملساء الوعائية ويحرض تفعيلها على التقبض الوعائي والتكاثر في الخلايا، ويتم التعبير عن مستقبل ETB بشكل أساسي في الخلايا البطانية بالإضافة لدوره كمستقبل فإن تفعيله يترافق مع زيادة الكالسيوم داخل الخلية ويؤدي الى تحرير موسعات وعائية مثل NO والبروستاساكلين، ويوجد توازن بين التأثيرات البطانية للاندوتيلين−1 والتأثيرات الناتجة عن تحريض ETA في الخلايا العضلية الملساء الوعائية و يتعطل هذا التوازن في عدة أمراض قلبية وعائية ويترافق مع اضطراب وظيفة بطانة الأوعية ED وتسيطر الاستجابة المعتمدة على ETA . وبالإضافة للخلايا البطانية فإن مستقبل ETB يعبر عنه في القناة الجامعة في الكلية ويلعب دوراً أساسياً في تنظيم إطراح الصوديوم وتنظيم الضغط الشرياني. يخزن ET-1 في الخلايا البطانية في أجسام ويبل بالاد weibel-palade bodies وفي حويصلات خاصة و يتحرر عند الحاجة، و يحافظ تحرره المستمرعلى المقوية الأساسية وضغط الدم[110]، وأوضحت التجارب أن اصطناع وتحرر ET1 من الخلايا البطانية يحدث كاستجابة للثرومبين في الشريان الأبهر عند الفئران ويؤدي إلى تقلص الخلايا العضلية الملساء الوعائية [111]. إن دور الاندوتيلين ET1 في حدوث ارتفاع ضغط الدم غير واضح تماماً ويمكن للأذية البطانية الناتجة عن ارتفاع ضغط الدم أن تزيد التعبير عن الاندوتيلين−1 في القلب والأوعية الدموية كما يمكن أن يزيد مع تقدم العمر وفي الأمراض الوعائية.

2.3.2 الأنجيوتانسين-2:

يحول الرينين الذي تفرزه الكلية طليعة الانجيوتنسين المتشكلة من الكبد إلى انجيوتنيسن-1 في الدم الجائل و بتأثير الانزيم المحول للانجيوتانسين ACE الذي يتوضع بشكل رئيسي في الجانب اللمعي Luminal للبطانة يتحول انجيوتانسين-1 إلى انجيوتايسن-2 وهو الببتيد الرئيسي المؤثر في جملة رينين- انجيوتنسين(RAS) ويمكن أن يتكون الانجيوتنسين-2 أيضاً في القلب والدماغ والبانكرياس والنسيج الشحمي.

إن الانجيوتنسين-2 الذي تفرزه بطانة الأوعية له دور في التنظيم الذاتي ونظير الصماوي للمقاومة الوعائية، ويسبب تفعيل مستقبل الانجيوتانسين تقبض وعائي جهازي وكلوي وتكاثر في العضلات الملس الوعائية ويحرض على إعادة امتصاص الصوديوم في الأنابيب الكلوية البعيدة مما يسمح بالمحافظة على حجم السائل خارج خلوي في حالات نقص السوائل والتجفاف ولكنها بالمقابل تزيد خطورة حدوث ارتفاع توتر شرياني في بعض الظروف المرضية، بالإضافة إلى أن تفعيل جهاز رينين - انجيوتنسين يحرض الشدة التأكسدية من خلال تفعيل انزيم أكسيداز NADPH وزيادة إنتاج الجذور الحرة التي تعطل NO والاسترخاءالوعائي وتعزز التقلصات المعتمدة على سايكلواكسيجيناز COX وتساهم في حدوث اضطراب وظيفة بطانة الأوعية.

بالإضافة إلى ذلك فإن الجذور الحرة من خلال تأثير التلقيم الراجع الإيجابي تفعل جملة RAS مما يؤدي إلى حلقة مفرغة تسبب تفاقم أذية عضو نهائي End Organ Damage في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني مما يؤكد على الدور الأساسي لجملة رينين-انجيوتنسين- الدوستيرون في ضبط استتباب الجهاز القلبي الوعائي [112,113].

2.3.3 اليوروتنسين والببتيد المتعلق به Urotensin and Urotensin related peptide :

هما ببتيدان يشتركان بنفس المستقبل المرتبط ببروتين G ويعبر عن اليوروتنسين 2 في الجهاز القلبي الوعائي والخلايا البطانية وهو مقبض وعائي قوي و يحرض تكاثر الخلايا العضلية الملساء الوعائية وينظم المقوية الوعائية الكلوية والرشح الكبي وله تأثيرات خارج الجهاز القلبي الوعائي منها تثبيط تحرير الإنسولين وتنظيم الوارد الطعامي

ويزيد التعبير عنه في الأمراض القلبية الوعائية بما فيها ارتفاع التوتر الشرياني وما قبل الارجاج والأمراض الكلوية والتاجية وقصور القلب والسكري [114] .

2.3.4 البيتيد العصبي Neuro Peptide Y:

هو ببتيد يتكون من 36 حمض أميني، ويتداخل في عدة وظائف فيزيولوجية مثل تنظيم الشهية وحركة المعدة والأمعاء و معدل ضربات القلب و جريان الدم و نمو الخلايا العضلية الملساء الوعائية وتكوين الأوعية.

يعبر عن البيبتيد العصبي بكثرة في الدماغ و لب الكظر والأعصاب الودية المحيطية حيث يلعب دور هام في تعديل الفعالية العصبية الودية و ضبط المقوية الوعائية. ويتم التعبير عنه أيضاً في الأوعية الدموية بما فيها الخلايا البطانية ويمكن أن تعمل كوسيط صماوي ذاتي أو نظير صماوي. في الخلايا البطانية للوريد السري عند الإنسان يتعدل التعبير عنه بعوامل التهابية مثل TNFa أو انترفيرون غاما مما يقترح علاقته مع الجهاز المناعي. ويعبر عن مستقبلات البيتيد العصبي Y في العضلات الملس الوعائية وهي تُحفز التقبض الوعائي الناتج عن النور ادرينالين ولها دور في نمو العضلات الملس وتكاثرها و تشكيل بطانة جديدة كما يُعبر عنها في النهايات العصبية الودية و لها دور في تعديل تحرر النواقل العصبية في المشبك العصبي [115].

2.3.5 البيتيد المدر للصوديوم Natriuretic Piptied C

تضم هذه العائلة 4 ببتيدات مختلفة وهي البيتيد المدر للصوديوم الأذيني ANP ، البيتيد المدر للصوديوم الدماغي BNP، البيتيد C المدر للصوديوم CNP، وببتيد urodelation وهذه البيتيدات لها دور في تنظيم استتباب سوائل الجسم وضغط الدم . يتألف البيتيد CNP من 22 حمض أميني وتم عزله أولاً من دماغ الخنزير ويفرزه بشكل رئيسي الجهاز العصبي المركزي كما تم كشفه أيضاً في الخلايا البطانية المحيطية. و تعبر الخلايا البطانية المحيطية عن مستقبل CNP وتقوم بتصنيعه وتحريره في الحالات الطبيعية كما تساهم السايتوكينات في تنظيم التعبير الجيني عنه. يسبب CNP فرط استقطاب الخلايا العضلية الملساء في الشرايين والأوردة بسبب تفعيل مستقبل للبيتيد يحرض انزيم

غوانيليل سيكلاز وزيادة cGMP وانفتاح قنوات البوتاسيوم. وتم دراسة ذلك في الشرايين الإكليلية عند الخنزير ولذلك افترض أن هذا الببتيد يمكن أن يكون عامل فرط استقطاب مصطنع من البطانة وكذلك الأمر في الشرايين المساريقية للفئران فإن تحرره من الخلايا البطانية يؤدي إلى تفعيل مستقبل على الخلايا العضلية الملساء والبروتين G المنظم لقناة البوتاسيوم بشكل مستقل عن cGMP وحدوث فرط استقطاب في الخلايا العضلية الملساء. وهناك حاجة للمزيد من الدراسات حول دور CNP في تنظيم المقوية الوعائية وتثبيط تكاثر الخلايا العضلية الملساء و تفعيل الصفيحات وتأثيره المضاد للتخثر في الأوعية الدموية [116].

2.3.6 الادرينوميدولين Adrenomedullin والببتيد المعوي الفعال وعائياً VIP :

تم التعرف على الادرينوميدولين لأول مرة في خلاصة نسيج الفيوكروموسيتوما عند الإنسان ويتم التعبير عنه في خلايا أخرى مختلفة منها النسيج الظهاري وخلايا عضلة القلب والخلايا المصورة لليف والخلايا العضلية الملساء الوعائية وبشكل خاص في الخلايا البطانية و تعتمد تأثيراته الموسعة للأوعية بشكل أساسي على البطانة لذلك فهو يعتبر موسع وعائي فعال معتمد على البطانة كما أن له أعمال حيوية أخرى مثل إنقاص الشدة التأكسدية وتثبيط الموت الخلوي للخلايا البطانية ويمكن أن يكون له أهمية علاجية في التصلب العصيدي.

يسبب البيبتيد المعوي الفعال وعائياً VIP استرخاء معتمد على البطانة بتحرير NO والبروستاسايكلين أو استرخاء مستقل عن البطانة بتحريض ادينيل سيكلاز وتفعيل قنوات البوتاسيوم، ويصنف كهرمون عصبي صماوي وناقل عصبية يعبر عنه في النهايات العصبية المحيطة للشرايين والأوردة [117].

2.4 الاستتباب الطبيعي لبطانة الأوعية:

إن بطانة الأوعية هي أساس استتباب وظائف الأوعية الدموية وانتقال الإشارات الفيزيائية والكيميائية المسؤولة عن تنظيم المقوية الوعائية وحوادث التخثر وتكاثر العضلات الملس والتهاب جدار الوعاء ومختلف التأثيرات الهامة في وظائف الأوعية، كما تحدث في بطانة الأوعية التغيرات الأولى التي تسبق حدوث التصلب العصيدي والذي يتطور بشكل صامت لمدة طويلة ثم يتظاهر سريرياً بشكل مفاجئ في منتصف العمر عادة، ويعتمد بدء حوادث التصلب وتطوره على تغيرات أساسية في بنية ووظيفة الأوعية الدموية [118].

إن اجهاد القص Shear Stress (SS) هو مفتاح تفعيل انزيم اصطناع NO البطاني (eNos) في الحالة الفيزيولوجية وذلك حسب حاجة العضو وتغيرات نتاج القلب كما يتم تفعيل eNOS بجزيئات إشارة مثل البراديكينين والأدينوزين وعامل النمو البطاني الوعائي الذي يتحرر استجابة لنقص الأكسجة والسيروتونين الذي يتحرر أثناء التكدس الصفيحي. و تتواسط البطانة فرط الاستقطاب في الخلايا العضلية الملس الوعائية بطريقة مستقلة عن NO من خلال زيادة مرور شوارد البوتاسيوم والمحافظة على التوسع الوعائي، ومن عوامل فرط الاستقطاب البطانية عوامل السيتوكروم والببتيد C المدر للصوديوم والتي يمكن أن تُعوض أحياناً عن نقص التوافر الحيوي لجزيء NO في الدوران، بالإضافة إلى البروستاسايكلين وهو موسع وعائي يتشكل من البطانة ويعمل بشكل مستقل عن NO . ومن العوامل المقبضة البطانية الاندوتيلين والبروستانوئيد وتحول انجيوتانسين 1 إلى 2 على سطح البطانة. يلعب NO دوراً أساسياً في تثبيط الالتهاب وتشكل الخثار والتكاثر الخلوي في جدار الوعاء ويمكن أن يكون SS الطبائقي هو العامل الرئيسي في المحافظة على استقرار الخلايا البطانية وتحرر NO .

تؤدي عوامل الخطوة القلبية الوعائية إلى تفعيل آليات جزيئية في البطانة تحولها من حالة مستقرة إلى حالة مفعلة ويتحول الهدوء المتواسط بجزيء NO إلى تحفيز ودفاع استجابةً لإشارات مثل الجذور الحرة ROS والتي تؤدي إلى إنتاج بيروكسيد الهيدروجين ومن المثير للاهتمام أن eNOS الذي يحافظ على استقرار البطانة يستطيع أن يبدأ بتوليد ROS أثناء تفعيل البطانة من خلال شكله غير المرتبط uncoupled ويؤدي إلى تشكيل فوق الأكاسيد في حال عدم

توفر العامل المساعد لانزيم eNOS وهو رباعي هيدرو بيوبترين BH4 أو تشكيل بيروكسي الهيدروجين إذا كانت الركيزة ل- ارجينين غير كافية ولذلك فإن قدرة إنزيم eNOS على تنظيم النمط الهادىء أو النمط المفعل للخلايا البطانية تجعله أساس استبباب البطانة. وبنفس الوقت الذي يكون فيه تفعيل البطانة استجابة لإشارات الشدة التأكسدية هو رد فعل طبيعي دفاعي فإنه يمكن أن يكون بداية لتفعيل بطانة بشكل مرضي يسهم في بدء حدوث التصلب وذلك حسب طبيعة ونوع ومدة التعرض للعوامل المحرضة ماقبل الالتهابية فعلى سبيل المثال يظهر نقص شديد ولكن عابر في التوسع الوعائي المعتمد على البطانة في الإنتانات متوسطة الشدة كردَ فعل للتكيف مع الحالة المرضية وليس بالضرورة أن يكون ما قبل عصيدي ويمكن أن يتطور إذا وجدت ظروف بيئية ملائمة وعوامل خطورة مثل ارتفاع الكولسترول، ارتفاع التوتر الشرياني، الداء السكري، التهاب مزمن مثل التهاب اللثة الذي يحرض إنتاج ROS واضطراب تحرر NO ويمكن أن يتم تعديل ذلك بعوامل وراثية [119]. وفي بعض الظروف فإن إنتاج الجذور الحرة ROS لفترة طويلة قد تتجاوز قدرة العوامل المضادة الأكسدة الإنزيمية وغير الإنزيمية مما يساهم في تحريض مستمر لتفعيل البطانة وحدوث المرض الوعائي.

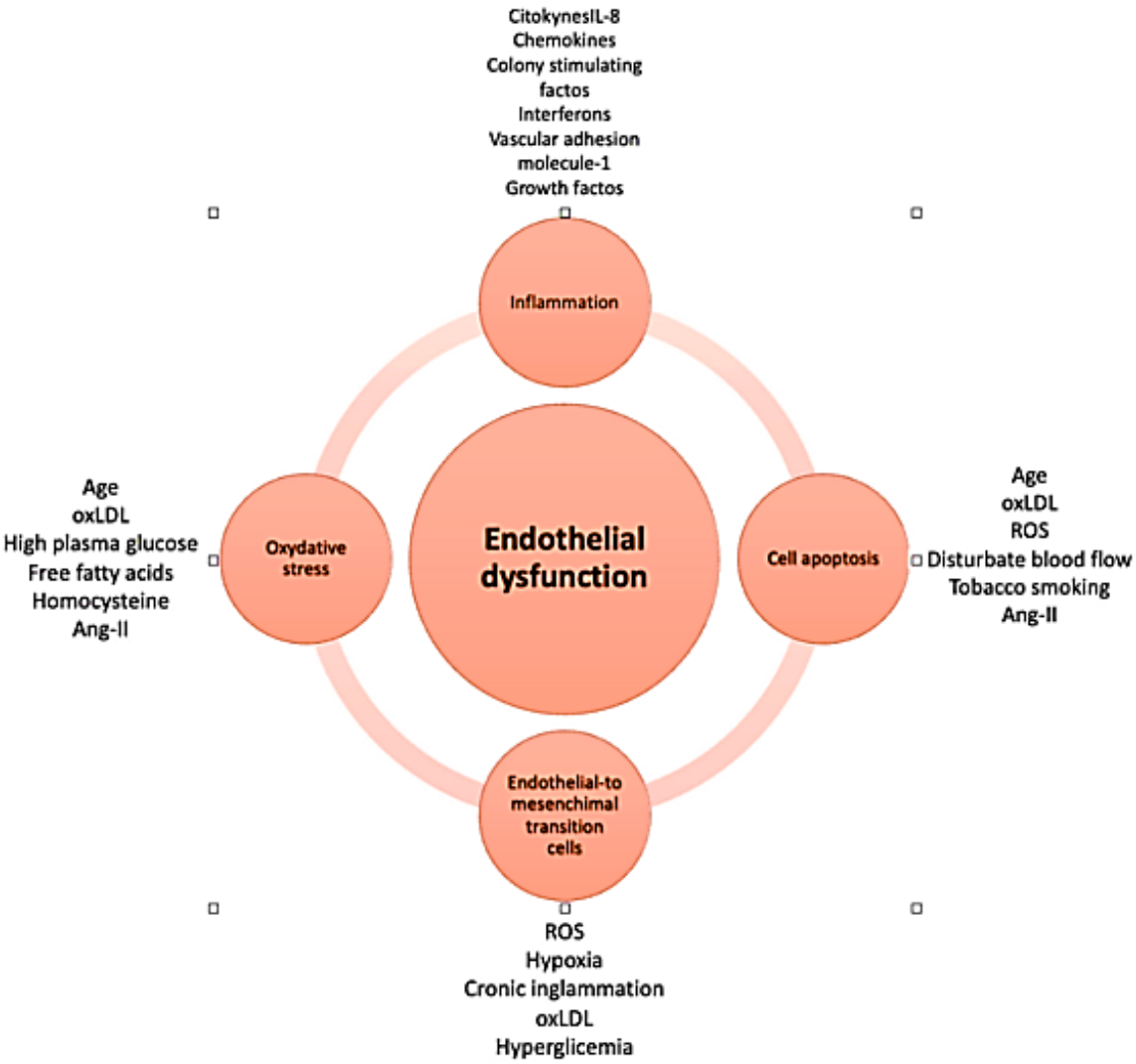
يوجد توازن دقيق خلال عمليات الفسفرة التأكسدية بين إنتاج الجذور الحرة ROS من المتقدرات وقدرة انزيم ديسموتاز على تفكيك فوق الأكاسيد ويمكن أن يختل هذا التوازن في ظروف نقص الأكسجة أو الاضطرابات الاستقلابية مثل البدانة والداء السكري وذلك عندما يرتفع تركيز الحموض الشحمية الحرة في الدوران[118]. وعندما تتعرض البطانة لمحرض ضار مثل ارتفاع السكر وارتفاع الشحوم أو خلل في التوازن الهرموني العصبي فإنها تؤدي إلى تفعيل مسارات حيوية تسبب زيادة افراز الاديبوكينات adipokines والسيتوكينات والاندوتيلين وعامل النمو المصوري الليفي مما يؤدي الى نقص إنتاج NO ونقص كفاءة وظيفة الخلايا البطانية وبالتالي اضطراب وظيفة البطانة ED الذي يمثل اضطراب وظيفي على مستوى الاوعية الدموية. وكذلك عندما تتعرض البطانة لمحرض LdL تتفعل إشارة التهابية ويزيد التعبير عن الاندوغلين endoglin وهو بروتين سكري غشائي يعمل كمستقبل لعوامل النمو ويعبر عنه

بشكل أساسي في الخلايا البطانية المفعلة ويترافق مع اضطراب وظيفة البطانة ED و التصاق وهجرة الخلايا الالتهابية وبدء تطور الآفات التصلبية العصيدية [120].

2.5 اضطراب وظيفة البطانة الوعائية (Endotheliol Dysfunction (ED:

يتميز اضطراب وظيفة البطانة ED بوجود تغيرات في وظائف البطانة تؤدي إلى خلل في تنظيم عملية التخثر وضبط المقوية الوعائية والتخلص من الجذور الحرة وتفعيل الحالة الالتهابية، والفيزيولوجيا الإمراضية معقدة وتتضمن عدة آليات منها الآلية المرتبطة بزيادة تشكل الجذور الحرة والآلية المرتبطة بالانجيوتانسين[121,122] .

إن الشدة التأكسدية عامل مهم في ED وهي تحدث بتفعيل أنزيمات مثل أكسيداز الكزانتين وأكسيداز NADPH وأنزيم اصطناع NO البطاني eNos غير المرتبط ، ويترافق مع خلل في وظيفة المتقدرات واضطراب في التوازن بين العوامل المؤكسدة والعوامل المضادة للأكسدة [123] ويوضح الشكل 4 آليات اضطراب وظيفة بطانة الأوعية .



شكل 4 يوضح اضطراب وظيفة البطانة [122]

عند زيادة مستويات ROS فإنها تقوم بأكسدة الجزيئات داخل الخلية وتؤدي إلى نقص في إنتاج NO من خلال تحريض تشكيل بيروكسي نتريت Peroxynitrite وهو مؤكسد خلوي سام يؤدي إلى تحطيم العامل المساعد لإنزيم eNos وهو رباعي هيدرو البيوبترين BH4 مؤدياً إلى عدم ارتباط eNos وزيادة الفعالية التأكسدية. وترتبط الشدة التأكسدية مع نقص التوسع الوعائي البطاني وحالة ماقبل التهابية وزيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق الخلوي CAM-1 وجزيئات الالتصاق الخلوي الوعائيV CAM-1 وجزيئات الالتصاق الكيميائي ، وتنتج الخلايا البطانية جزيئات مختلفة استجابة لحدوث أذية ومنها الكيموكينات chemokines ، الانترولوكين–8 ، الانترفرون

intreferons ، جزيء الالتصاق داخل خلوي −1، السيلكيتين−E ، جزيء الالتصاق الوعائي ، عوامل النمو وعوامل التهابية أخرى وبالتالي تسبب زيادة التصاق الكريات البيض وهجرتها عبر البطانة وبدء تفعيل حالة ما قبل التهابية وبالمقابل فإن هذه الوسائط تحرض الخلايا البطانية نفسها لإفراز المزيد من السيتوكينات الالتهابية مما يسبب حلقة مفرغة ويؤدي إلى ظهور خصائص ماقبل خثارية ماقبل تكاثرية ماقبل التهابية للخلايا البطانية التي حدث فيها الاضطراب الوظيفي، كما يتميز ED أيضاً بزيادة الموت الخلوي المبرمج والتحول الميزانشيمي للخلايا البطانية إلى خلايا لحمة متوسطة مما يؤدي الى زيادة النفوذية الوعائية وزيادة الالتهاب والتخثر[124].

وهكذا فإن ED مسؤول عن زيادة قساوة الوعاء وتعطيل المرونة الشريانية ويمكن القول أنه عامل خطورة هام في تطور الأمراض القلبية الوعائية لذلك فإن استهدافه في الخطط العلاجية يمكن أن يقدم فائدة هامة ، وفي هذا السياق تعزز الفعالية الفيزيائية المنتظمة التوسع الوعائي وتزيد إنتاج NO من خلال زيادة في إجهاد القص SS البطاني التي تؤدي إلى زيادة انزيم eNOS و نقص تحطيم الجذور الحرة لجزيء NO وأظهرت الدراسات ارتباط الفعالية الفيزيائية مع زيادة إنتاج NO في البطانة والتحريض على الاسترخاء الوعائي وزيادة جريان الدم، كما تساعد الفعالية الفيزيائية في المحافظة على طبقة الكنان السكري glycocalyx كغطاء حيوي يحيط بالخلايا البطانية ويحميها ويمنع العوامل الضارة من الالتصاق بسطحها بالإضافة إلى تأثيرها المضاد للالتهاب ودورها في تحسين استقلاب الشحوم والسكريات وتحرير هرمونات عصبية تساهم في ضبط ضغط الدم والمحافظة على التوازن بين العوامل المؤكسدة والعوامل المضادة للأكسدة ممايؤدي إلى حماية البطانة الوعائية وتحسين وظائفها [125,126].

2.6 طرق تقييم وظيفة البطانة الوعائية:

إن فهم فيزيولوجيا الأوعية والبطانة الوعائية سمح بتطوير اختبارات سريرية لتقييم الخصائص الوظيفة للبطانة وبشكل مثالي يجب أن يكون الفحص آمناً وقابلاً للإعادة وتكلفته مقبولة كما أن نتائج الفحص يجب أن تعكس وظيفة البطانة وتحدد الحالات المرضية تحت السريرية وتسمح بالتنبؤ عن الفئات مرتفعة الخطورة. ويوجد عدة طرق لتقييم وظيفة البطانة منها تصوير الأوعية الاكليلية الكمي Quantitative Coronary Angiography بعد حقن الاستيل

كولين داخل الشريان الاكليلي وطريقة التوسع الوعائي المتواسط بالجريان Flow Mediated Dilation وقياس التوتر الشرياني المحيطيPeripheral Arterial Tonometry [122].

2.6.1 تصوير الأوعية الإكليلية الكمي Quantitative Coronary Angiography

وهي الطريقة الأولى التي عُرفت لتقييم وظيفة البطانة عام 1986 يتم فيها حقن عامل موسوم باليود في الشرايين الإكليلية وقياس قطر الشرايين قبل وبعد تسريب الاستيل كولين داخل الشرايين مع قياس جريان الدم الاكليلي بالدوبلر وقد تبين أن إعطاء الاستيل كولين يسبب توسع شرياني في الشريان التاجي إذا كانت وظيفة البطانة طبيعية وبالعكس في حال اضطراب وظيفة البطانة فإن الاستيل كولين يسبب تقبض وعائي للشريان، وهي طريقة ذات مصداقية عالية ولها فائدة كبيرة في دراسة وظيفة البطانة وتسمح بالتنبؤ عن التصلب العصيدي وتحديد خطورة الأمراض القلبية الوعائية ولكن بسبب التكلفة المرتفعة والطبيعة الغازية لهذه الطريقة والخطورة المرتفعة المرتبطة بقثطرة الشريان الإكليلي فهي تعتبر غير عملية لدى عموم الناس [122,127,128] .

2.6.2 التوسع الوعائي المتواسط بالجريان Flow Mediated Dilation (FMD) :

تم اكتشاف طريقة FMD في عام 1992 كاختبار غير باضع يعتمد على استعمال الأمواج فوق الصوتية لتقييم وظيفة البطانة الوعائية[129]، ويحدث التوسع الوعائي في FMD بسبب تحرر NO من بطانة الشريان العضدي وهي تختلف عن استجابة التوسع الوعائي غير المعتمد على البطانة الذي يحدث بعد استعمال النتروغليسيرين كما ترتبط نتائجها مع نتائج دراسة وظيفة البطانة في الأوعية الاكليلية، وأوضحت الدراسات أن استجابة التوسع الوعائي في FMD تم تثبيطها بشكل تام تقريباً عند تطبيق حاصرات NO.

تم دراسة FMD في الأبحاث السريرية وهي تمثل المعيار الذهبي لدراسة فيزيولوجيا البطانة الوعائية لأنها تعطي رؤية هامة للتأثير المشترك لعوامل الخطورة على الأوعية وتسمح بإجراء تقييم البطانة بشكل متتابع ، كما تسمح باختبار نتائج التداخلات الدوائية على البطانة في مرحلة باكرة قبل سريرية عندما يمكن أن تكون التغيرات المرضية قابلة للتراجع للحدَ من تطور اضطراب وظيفة البطانة . وقد تم إيضاح علاقة ارتباط بين استجابة التوسع الوعائي استيل كولين في الدوران الإكليلي مع استجابة FMD في الشريان العضدي [122,118].

جدول 1 يوضح خصائص طرق قياس وظيفة البطانة [122]

Table 1. Characteristics of the methods for measuring endothelial function. FMD, flow-mediated vasodilation; IVUS, intravascular ultrasound; PAT, peripheral arterial tonometry.

Methods	Advantage	Disadvantage	Uncertain
Quantitative Coronary Angiography ± IVUS	Most direct Gold standard of early detection of endothelial dysfunction Heavily validated	Invasive procedure with connected risks Not feasible when screening large population Expensive Skilled technicians	None
Flow-Mediated Vasodilation (FMD)	Heavily validated Rapidity Noninvasive Easy to use Potentially feasible when screening large population	Expensive Skilled technicians	Many confounding factors due to ambience and diet (Food intake, drugs, vitamins, tobacco use...)
Peripheral Arterial Tonometry (PAT)	Operator independent Internal control Rapidity Noninvasive Easy to use Potentially feasible when screening large population Inexpensive	Microvascular measurement Unclear physiology	Correlation with FMD not clear Validity Does not measure endothelial disfunction directly

2.6.2.1 أهمية FMD السريرية وعلاقتها مع الأمراض القلبية الوعائية :

يترافق تعطيل FMD مع الأمراض القلبية الوعائية والحالات المؤهبة للتصلب العصيدي ومع مراحل باكرة في تطور أذية عضو هدف تحت سريرية، ويترافق تعطيلها أيضاً مع زيادة سماكة الطبقة الباطنة والوسطى للشريان السباتي CIMT في بعض الأشخاص دون وجود أمراض قلبية وعائية لديهم وفي دراسة على مرضى ارتفاع التوتر الشرياني تمت متابعتهم لمدة ثلاث سنوات فقد تنبأت FMD عن علامات تطور أذية عضو هدف ومنها زيادة CIMT وبيلة الألبومين وضخامة البطين الأيسر وذلك بعد ضبط عوامل الخطورة الأخرى، و أوضحت عدة دراسات أهمية FMD في تحديد إنذار الحوادث القلبية الوعائية فقد أشارت دراسة تحليلية راجعة إلى انخفاض خطورة الحوادث القلبية الوعائية بمقدار 8–13% مقابل كل زيادة 1% في FMD وكان هذا النقص مرتبطاً بشكل واضح مع نقص في عوامل الخطورة [130].

2.6.2.2 أهمية FMD بالمقارنة مع عوامل الخطورة القلبية الوعائية :

تعكس FMD التأثير المشترك لعوامل الخطورة على وظيفة الوعاء الدموي وقد أشارت التوصيات الحديثة للجمعية الأوروبية لأمراض القلب European Society Of Cardiology إلى أن FMD أداة بحثية هامة عندما يتم الالتزام بالتوجيهات وتوحيد معايير القياس. تستند الوقاية الفعالة من أمراض القلب والأوعية على تقييم عوامل الخطورة وإن طريقة المسح المثالية عن عوامل الخطورة يجب أن تكون منخفضة التكلفة نسبياً وغير راضة وقابلة للإعادة أكثر من مرة ويجب أن تتنبأ عن الخطورة في المرضى و في الأشخاص الذين يبدون أصحاء وليس لديهم أعراض. ورغم عقود طويلة لتحسين التنبؤ بالأمراض القلبية الوعائية الذي يرتكز على تقييم عوامل الخطورة التقليدية لا يزال هناك فشل في التنبؤ بجزء هام من الحوادث الوعائية القلبية، وأوضحت الدراسات أن معايير فرامنغهام لم تتمكن في بعض الأحيان من التنبؤ بدقة عن الحوادث في مرضى القلب والأوعية ولم تستطع أن تقدم رؤية سريرية واضحة لتحديد المرضى المعرضين للداء الإكليلي الحاد أو الموت المفاجئ. وفي دراسة حديثة شملت 1650 مريض تم فيها إجراء التصوير الوعائي المقطعي المحوسب Computed Tomography Angiography وتبين أن 55% فقط من

المرضى الذين لديهم عصيدة شريانية في مرحلة متقدمة كان لديهم ارتفاع كولسترول حسب معايير فرامنغهام وأن 10% من المرضى الذين تم تصنيفهم ضمن الفئات مرتفعة الخطورة حسب معايير فرامنغهام لم يكن لديهم أي دليل على وجود لويحة عصيدية، وكذلك فإن 32% من المرضى لم يظهر لديهم لويحة ولكنهم يتناولون الستاتينات بناء على تقييم عوامل الخطورة التقليدية وبالمقابل فان 21% من المرضى الذين وجد لديهم لويحة عصيدية ويحتاجون المعالجة بالستاتينات كانوا لا يتناولون أي علاج بناءً على تقييم الخطورة التقليدية، وكل ماسبق دفع إلى استنتاج أن التصنيف المعتمد على عوامل الخطورة التقليدية لا يعكس بالضرورة وجود الداء التصلبي العصيدي، وبشكل هام فإن حوالي 70% من حالات احتشاء القلب الحاد والموت المفاجئ من الحوادث الإكليلية تلاحظ في مرضى ليس لديهم عوامل خطورة مرتفعة للداء التصلبي وحدث لديهم تمزق لويحة عصيدية ناجم عن أسباب ليست بالضرورة هي نفسها التي تسبب تطور التصلب ومؤخراً تم اقتراح أن التنبؤ بالحوادث القلبية الوعائية يمكن أن يكون أفضل إذا تضمن العوامل التي تجعل المرضى معرضين لضعف اللويحة العصيدية وتمزقها وتشكل الخثرات ومن العوامل الهامة التي تعتبر معيار محدد لضعف اللويحة هو اضطراب وظيفة بطانة الأوعية ED الذي يعكس التأثيرات المشتركة لعوامل الخطورة التقليدية. واقترحت الدراسات أن FMD يمكن أن يكون لها قيمة إنذارية تتجاوز عوامل الخطورة التقليدية لأنها تمثل تقييم مباشر لوظيفة جدار الشريان أكثر من تقييم عوامل الخطورة التي تؤثر عليه وأشارت إلى أن FMD عامل تنبؤ مستقل للحوادث القلبية وترتبط نتائجها مع عوامل الخطورة القلبية الوعائية، وتم إيضاح علاقة قوية بين وظيفة الشريان الإكليلي بعد حقن الأستيل كولين ونتائج التوسع الوعائي FMD في الشريان العضدي [130,131,132].

2.6.2.3 الأهمية السريرية للتغيرات في قياس FMD:

إن التحسن في قياس FMD بعد استعمال تداخل علاجي يمكن أن يساعد في تحديد المقاربات العلاجية لدى المرضى وعلى سبيل المثال فإن تحسن FMD بعد المعالجة بأدوية خافضة للضغط لمدة ستة أشهر ترافق مع إنذار أفضل للحوادث القلبية الوعائية في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني بينما استمرار تعطيل Impaired FMD يمثل عامل خطر مستقل للحوادث القلبية الوعائية واختبرت دراسات أخرى التغيرات في FMD بعد العلاجات غير الدوائية

non pharmacological therapies التي يمكن أن يكون لها تأثير واقي من التصلب العصيدي والأمراض القلبية الوعائية وتدعم الدراسات إجراء أكثر من قياس FMD لمراقبة التغيرات وتحسين التنبؤ بالحوادث المستقبلية.

إن سهولة إجراء FMD والقدرة على إعادته أكثر من مرة يسمح بتكرار قياساته ومراقبة تغيرات FMD بعد التداخلات عن طريق الأدوية أو الحمية أو التمارين الفيزيائية والمقارنة بين قيم FMD الأساسية والقياسات اللاحقة لأن التغير في FMD له قيمة في تصنيف الخطورة أكثر من الاعتماد على قياس واحد بنقطة زمنية محددة، ويترافق تحسن FMD مع إنذار أفضل ويعتبر عدم التحسن عامل تنبؤ مستقل للحوادث القلبية الوعائية [131,133].

2.6.2.4 الأساس الفيزيولوجي لقياس FMD:

تم التعرف على FMD أول مرة من قبل Celer majer كاختبار لتقييم التوسع الوعائي في الجسم الحي واعتمد الأساس الفيزيولوجي للعلاقة بين FMD وإنذار الأمراض القلبية الوعائية هو أن FMD إلى حد كبير تعكس الوظيفة الشريانية المتواسطة بتحرر NO بشكل رئيسي والمعتمدة على البطانة الوعائية واستعملت كمؤشر لسلامة الأوعية الدموية. قدم Deanfield و Celer majer وزملاؤهما طريقة FMD لكشف التغيرات الموجودة في المراحل اللاعرضية قبل التشكل التشريحي للعصيدة من خلال قياس التغير في قطر شريان سطحي مثل الشريان العضدي بعد فترة محددة من نقص التروية وتم إثبات أن FMD تحدد التوسع الوعائي المعتمد علىNO في الشريان بعد زيادة جريان الدم داخل لمعة الوعاء وزيادة قوى إجهاد القص على السطح الداخلي للوعاء وترتبط نتائجها مع نتائج اختبار وظيفة بطانة الشريان الاكليلي بحقن الاستيل كولين. وأظهرت الدراسات على الحيوانات أن التوسع الوعائي يعتمد على وجود خلايا بطانية سليمة تحتوي قنوات شاردية حساسة لتغيرات قوى اجهاد القص وزيادة الجريان وتستجيب بتحرير NO وأشارت إلى وجود علاقة بين زيادة الجريان وزيادة قوى إجهاد القص على جدار الوعاء وبالتالي زيادة التعبير عن أنزيم اصطناع NO ويتزايد الدليل الذي يقترح أن زيادة إجهاد القص المترافق مع زيادة الجريان هو المحرض الفيزيولوجي للتوسع الوعائي المعتمد على البطانة في الجسم الحي كما أظهرت الدراسات أن حاصرات NO

مثل ن–احادي ميتيل ل– ارجنين N- Mono Methyl L-argenin تثبط FMD مما يؤكد الدور الحيوي لجزيء NO في التوسع الوعائي FMD .

وقد ازداد تطبيق FMD في الدراسات الفيزيولوجية لمعرفة الآليات المؤثرة على وظيفة الوعاء مثل تغيرات جريان الدم وقوى اجهاد القص التي تحرض إنتاج NO من البطانة في الجسم الحي ويمتلك NO خصائص إضافية مضادة للتخثر والتصلب وحالة للفيبرين بالإضافة إلى خصائص تنظيم المقوية الوعائية وتوتر جدار الشريان وتثبيط عوامل النمو والتكاثر وتثبيط التصاق الصفيحات والكريات البيض [134].

2.6.2.5 الآليات المقترحة لتفسير التوسع الوعائي المحرض بالجريان:

تشير الدراسات إلى أن زيادة جريان الدم تؤدي الى حدوث توسع وعائي بسبب زيادة اجهاد القص Shear (SS) Stress بين الدم الجاري والطبقة المجاورة من جدار الوعاء والتي هي طبقة الكنان السكري Glycocalyx المؤلفة من عديدات سكريد مخاطية وإن التوسع الوعائي الذي يحدث كاستجابة لزيادة اجهاد القص SS يؤدي إلى تناقص تدريجي في قيم الذروة التي بلغها اجهاد القص SS ومع زيادة الجريان يزداد اجهاد القص SS وتوجد علاقة ارتباط عكسية بين اجهاد القص و نصف قطر الشريان. وتشيرFMD الى التوسع الوعائي الذي يحدث خلال دقيقة أو بضع دقائق كحد أقصى من زيادة SS والذي يعتمد بشكل أساسي على البطانة. إن هدف التوسع FMD هو زيادة قطر الشريان عند الحاجة لزيادة استهلاك الطاقة كما يحدث عند زيادة قطر الشريان الاكليلي بعد الجهد بسبب زيادة تحرر NO وقد وضعت عدة فرضيلت لتفسير التوسع الوعائي المتواسط بالجريان FMD وأهمها:

- فرضية الانتشار الراجع لموجة فرط الاستقطاب من البطانة والعضلات الملس والتي تنتقل بطريقة راجعة من السرير الوعائي المحيطي المتوسع باتجاه الشريان المتصل به.
- فرضية تنبيه الجدار الخلوي للخلية البطانية بشكل مباشر أو تنبيه طبقة عديدات السكريد المخاطية التي توجد بين الخلايا البطانية والدم بشكل غير مباشر ويحدث التنبيه بسبب تغير في قوى إجهاد القص SS

على الجدار مما يسبب تغيرات ميكانيكية في مكونات بنية الجدار الخلوي تؤدي إلى تحرر NO واسترخاء العضلات الملس الوعائية [135].

أولاً ـ فرضية الانتشار الراجع لفرط الاستقطاب :

أظهر Hilton أنه عندما تم قطع الشريان الفخذي للقطة ثم أعيد وصله لم تظهر استجابة التوسع الوعائي بعد زيادة الجريان واقترح بوجود إشارة عصبية انعكاسية تترافق مع وجود عامل فرط الاستقطاب البطاني المنشأ الذي ينتشر خلال الموصلات الفضوية بين الخلايا البطانية والخلايا العضلية الملساء على طول جدار الشريان ويصل إلى مسافة محدودة من العضلات الملس وقد تعارضت هذه النتائج مع نتائج Kelly في دراسته على الشريان الحرقفي للخنزير الذي وجد أن الشريان الحرقفي الموصول حدثت فيه تغيرات في الجريان وفي إجهاد القص SS وحدثت استجابة التوسع الوعائي FMD رغم وجود الوصلة الشريانية.

وقد تم تقديم دليل تجريبي في الجسم الحي يعاكس فرضية الانتشار الراجع لموجة فرط الاستقطاب في تفسير آلية FMD وهذا ما دفع الباحثين للقول بأن FMD تنتج عن تغير إجهاد القص ضمن الشريان نفسه وليست ناتجة عن انتقال إشارة كهربائية من الجزء المحيطي للشريان عبر جداره لأن السرير الوعائي المحيطي المتوسع لايسبب توسع في الشريان إذا تمَ منع زيادة الجريان في الشريان ولأن استجابة FMD لاتحدث وتغيب بشكل تام عند تثبيط اصطناع NO باستعمال مثبط لانزيم eNOS مثل مركب ن– ميتيل ارجينين N-MA ولذلك فمن الصعب إثبات دور عامل فرط الاستقطاب البطاني في استجابة FMD [135].

ثانياً - FMD والكنان السكري الوعائي Glycocalyx:

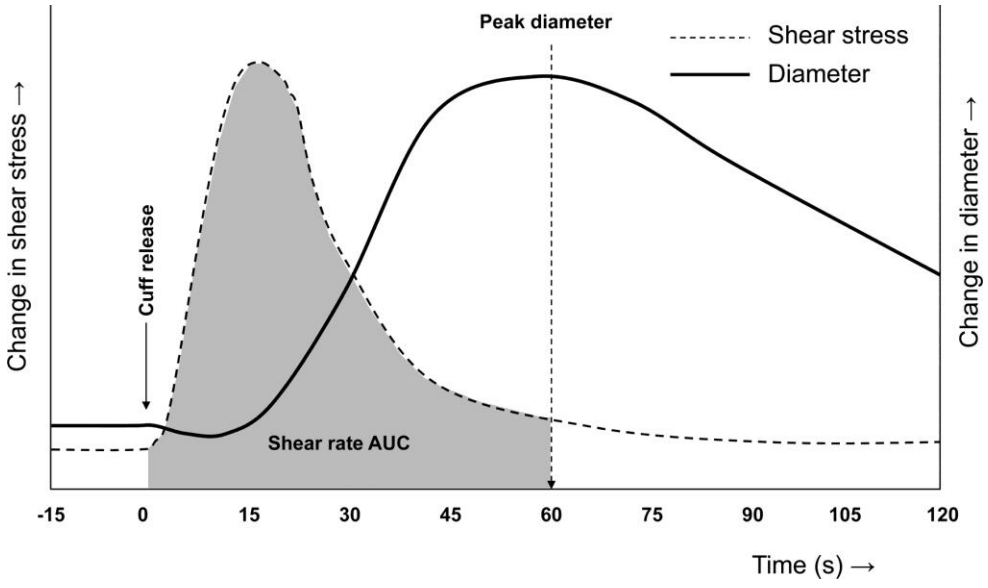
تؤيد الفرضية الثانية تحرر NO بسبب حدوث تغير ميكانيكي في جدار الخلية البطانية وحده أو بتواسط إضافي من طبقة الكنان السكري البطاني وهي طبقة هلامية سماكتها 0.5 نانومتر تفصل الخلايا البطانية عن الدم ولها أدوار حيوية عديدة في وظيفة الأوعية الدموية وتتألف هذه المادة الهلامية من بروتينات سكرية أهمها الهيالورونان

والغليكوزامينوغليكان ووجد أن أي خلل فيهما يؤدي إلى خلل في FMD و هذا ما أشار اليه Mochizuko وزملاؤه والذي قام بحضن انزيم الهيالورونيداز الذي يفكك بروتين الهيالورونان في الشريان وقد اتفقت نتائجه مع نتائج Pahakis أيضاً وتم إيضاح أن الآلية التي تحول بها الخلايا البطانية الإشارة الميكانيكية إلى استجابة كيميائية حيوية تتم من خلال جزيئات حساسة ميكانيكياً ومكونات خلوية خاصة مثل القنوات الشاردية المفعلة بالتمطط والمستقبلات الغشائية مثل Integrin و Cadherin ومستقبلات عوامل النمو وخيوط الميوزين مع جزيئات إشارة مختلفة تساهم في استجابة النقل الميكانيكي ولا تزال المعلومات قليلة حول وظيفة هذه المكونات في الجسم الحي لأداء عمل خلوي متناسق. تم إثبات أنه بعد 24 ساعة من جريان دم طبائقي فإن الخلايا البطانية توازي اتجاه الجريان ويتثبط انتشارها وعندما تم إزالة طبقة الكنان السكري باستعمال انزيم هيبارييناز فإن الخلايا البطانية لم تعد توازي اتجاه الجريان وازداد انتشارها وأن الخلايا البطانية تستجيب بسرعة لجريان الدم بإنقاص سرعة هجرتها بمقدار 40% وزيادة كمية الكادرين في الموصلات الخلوية وهذه الاستجابة لم تلاحظ في الخلايا التي تمت معاملتها بالهيبارييناز مما دفع للاستنتاج أن الانتقال الميكانيكي لإجهاد القص المحرض بجريان الدم على الخلايا البطانية يبدأ بانتقال عزم الدوران من طبقة الكنان السكري إلى الخلايا البطانية لذلك فإن الآلية الرئيسية التي تؤدي إلى تفعيل اصطناع NO هي تنبيه الجدار الخلوي للخلية البطانية بتغيرات جريان الدم واجهاد القص SS بوجود طبقة الكنان السكري Glycocalyx الفعالة وظيفياً [135].

ثالثاً – دور إجهاد القص SS:

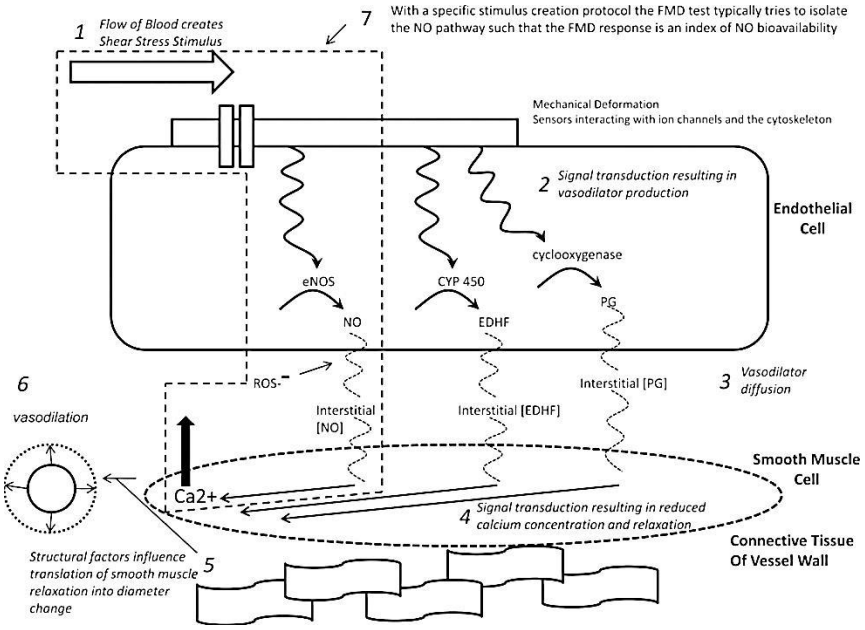
إن إجهاد القص الفيزيولوجي هو قوة التماس الناتجة عن الاحتكاك بين الدم الجاري والخلايا البطانية وهي قوة موسعة للأوعية بشدة، إن جريان الدم وقوى إجهاد القص الناتجة عنه تؤدي إلى تحريض إنتاج عوامل بطانية موسعة مثل NO و البروستاسيكلين من خلال عدة آليات منها تفعيل قنوات شاردية غير نوعية حساسة للقوى الميكانيكية تؤدي إلى تحريض تدفق الكالسيوم إلى خلايا البطانة بالإضافة إلى تفعيل قنوات البوتاسيوم وحدوث فرط استقطاب في الخلايا البطانية وبالتالي حدوث التوسع الوعائي. وإن دخول الكالسيوم إلى خلايا البطانة استجابة لاجهاد القص يفعل

انزيم اصطناع NO ويزيد تركيزه وبالعكس فإن نقص إجهاد القص يؤدي إلى اضطراب وظيفة بطانة الاوعية وتعطيل FMD كما يحدث في ارتفاع التوتر الشرياني بسبب عدة آليات منها أولاً دور الانجيوتنسين-2 الذي يثبط التوسع الوعائي المحرض بزيادة الجريان وإجهاد القص وثانياً نقص فعالية إنزيم اصطناع NO وزيادة إنتاج شوارد فوق الأكاسيد التي تعطل توافر NO الحيوي وثالثاً نقص تكوين عوامل فرط الاستقطاب من بطانة الأوعية ونقص فعالية قنوات البوتاسيوم بالإضافة إلى زيادة التعبير عن مثبط مفعل البلاسمينوجين. وقد أظهر Caro في دراسته أن الآفات العصيدية تتوزع بشكل انتقائي ضمن الشجرة الشريانية في أماكن نقص إجهاد القص واقترح أن ذلك له علاقة مع زيادة التقاط الشحوم إلى جدار الشريان عندما يكون إجهاد القص منخفض وعلى العكس فإن التوسع الوعائي الناتج عن تحرر NO يلعب دوراً في تثبيط التخثر وتثبيط تشكل العصيدة وهكذا فإن الفهم الأفضل لآليات التوسع الوعائي يساعد في وضع استراتيجيات علاجية أكثر فعالية [135,136,137]. وأوضحت الدراسات الفيزيولوجية أن التوسع الوعائي FMD يتم بواسطة زيادة جريان الدم وبالتالي زيادة إجهاد القص الذي يحدث بعد تفريغ الهواء وأظهرت أن العلاقة بين التوسع الوعائي و إجهاد القص هي علاقة معتمدة على المقدار Dose –Depended وأن إجهاد القص الناتج عن زيادة كمية الدم الارتكاسية بعد الانسداد هو المحرض الأساسي في التوسع الوعائي المعتمد على البطانة ويوضح الشكل (5) دور إجهاد القص في زيادة قطر الوعاء بعد إزالة الكم[134].



شكل 5 يوضح دور إجهاد القص Shear stress في تحريض التوسع الوعائي [134]

يوضح الشكل (6) خطوات التوسع الوعائي للشريان بعد زيادة جريان الدم في اللمعة وتأثير إجهاد القص SS على الجدار الداخلي ويمثل خطوات FMD بدءاً من الخطوة الأولى وهي التحريض بإجهاد القص SS حتى الخطوة السادسة وهي حدوث تغير في قطر الوعاء، ويتم التحسس لإجهاد القص SS المترافق مع زيادة جريان الدم مما يسبب تغير في شكل بنى حساسة ميكانيكياً في الغشاء الخلوي وتتضمن الكنان السكري والأهداب الخلوية والقنوات الشاردية ويفعل إجهاد القص إشارة ميكانيكية تؤدي إلى تفعيل شلال إشارة تسبب التوسع الوعائي في الخطوة الثانية، والموسعات الوعائية الناتجة لها الدور الرئيسي في حدوث التوسع الوعائي FMD وهي تعتمد على طبيعة المنبه SS ووظيفة بطانة الأوعية وفي الخطوة الثالثة يجب أن تنتشر الموسعات الوعائية من الخلايا البطانية إلى الخلايا العضلية الملساء الوعائية وفي هذه المرحلة يمكن أن تتفاعل الجذور الحرة مع NO وتنقص فعاليته الحيوية وفي الخطوة الرابعة تفعل الموسعات الوعائية في الخلايا العضلية الملس شلال إشارة يؤدي إلى نقص تراكيز الكالسيوم وحدوث التوسع والاسترخاء وتؤثر بنية جدار الوعاء على حدوث التوسع وتتضمن نسبة الكولاجين إلى الإيلاستين معدل الجدار إلى اللمعة مما يؤثر على تغير القطر الناتج عن استرخاء الخلايا الملس وتُحسب FMD في الخطوة الخامسة من تغير قطر الوعاء بين القياس الأساسي قبل SS وبعده وتُعرف كمشعر للتوافر الحيوي لجزيء NO.



شكل 6 يوضح دور جريان الدم في حدوث التوسع الوعائي [134]

2.6.3 المؤشرات الدورانية لوظيفة البطانة Circulatory Markers of Endothelial Function

يمكن تقييم مستوى جزيئات ذات منشأ بطاني في الدم مثل المقايسة الحيوية لجزيء NO، السيتوكينات الالتهابية، جزيئات الالتصاق، بعض العوامل المنظمة للتخثر بالإضافة إلى مؤشرات الأذية والإصلاح البطاني والعديد من هذه المؤشرات الدورانية صعبة القياس وغالية الثمن ولها دور محدود في تقييم المرضى. قياس مستويات النتريت تعكس جزئياً NO البطاني ولكن قياسها صعب ولا تمثل NO البطاني لأنها تتداخل مع مصادر مختلفة .

يعاكس مركب ثنائي ميتيل ارجينين غير المتناظر ADMA اصطناع NO داخلي المنشأ وترتفع مستوياته في أشخاص لديهم عوامل خطورة مثل اضطراب شحوم الدم وارتفاع توتر شرياني أولديهم أمراض تزيد خطورة التصلب العصيدي مثل الداء السكري والقصور الكلوي وتترافق زيادة مستويات ADMA مع نقص التوافر الحيوي لجزيء NO وتنتج زيادة مستوياته عن نقص فعالية تفكيكه بسبب تغير ظروف الأكسدة الخلوية ويمكن أن يفيد قياس مستوياته لتقييم الخلايا البطانية ولكن هذه المقايسة مرتفعة التكلفة ومن الصعب إجراؤها على نطاق واسع.

يؤدي تفعيل الخلية البطانية إلى زيادة التعبير عن سيتوكينات التهابية وجزئيات التصاق خلوية والتي تسبب التصاق الكريات البيض وهجرتها إلى الفراغ تحت البطاني مما يشكل بداية حوادث التصلب العصيدي واضطراب استتباب الوعاء ويمكن قياسها في الدوران بطريقة مناعية وتتضمن جزيء السيليكتين E وجزيء الالتصاق الخلوي الوعائي −1 وجزيء الالتصاق داخل خلوي −1 والسيليكتين P وتنشأ معظم هذه الجزيئات من مصادر متعددة لم يتم معرفتها بشكل تام ولكن جزيء السيليكتين E يمكن أن يكون الأكثر نوعية لتفعيل الخلية البطانية وتزداد مستوياته بوجود عوامل الخطورة القلبية الوعائية وترتبط مع إنذار سيء في الأمراض القلبية الوعائية. وبشكل مشابه فإن تفعيل البطانة يغير التوازن بين مفعل البلاسمينوجين النسيجي ومثبطه الداخلي مثبط مفعل البلاسمينوجين وأيضاً عامل فون ويليبراند وهو بروتين سكري يتحرر من الخلايا البطانية المفعلة إلى الدوران وله دور في تفعيل الصفيحات وتحريض التخثر ويمكن أن يقاس بسهولة نسبياً [118].

إن الخلايا البطانية تنفصل أثناء تفعيل البطانة وتنقص كفاءتها ويمكن أن تقاس في الدوران، وتتميز عن طلائع الخلايا البطانية باختلاف الحجم والتعبير عن مؤشرات خاصة على سطحها يمكن كشفها من خلال قياس الجريان الخلوي ولكن نوعية هذه القياسات لاتزال مثيرة للجدل. وطريقة أخرى لتمييز طلائع الخلايا البطانية الجائلة هي القياس الكمي لإمكانية تمايزها إلى خلايا بطانية بالإضافة لتحديد خصائصها الوظيفية مثل الهجرة نحو عامل محرض كيميائي والالتصاق وتشكيل أنابيب وعائية والقدرة على تخفيف نقص التروية في حيوانات التجربة. وإن زيادة مستوى الخلايا البطانية الجائلة لدى مرضى التصلب العصيدي والالتهاب الوعائي يقترح علاقة مباشرة بين عدد هذه الخلايا في الدوران المحيطي ودرجة الأذية البطانية وهكذا فإن قياس مستوى الخلايا البطانية وطلائعها في الدوران يعتبر وسيلة هامة لتحديد شدة الأذية ودرجة الإصلاح البطاني. وقد تم إظهار علاقتها مع الأمراض القلبية الوعائية لكنها لا تزال بعيدة عن الاستعمال السريري ومن الممكن أن فهمها بشكل أفضل يمكن أن يفتح المجال أمام علاجات جديدة. أما الجسيمات الدقيقة البطانية فهي حويصلات تتشكل من غشاء الخلية بعد التفعيل البطاني ويمكن أن يشير محتواها إلى حالة الخلية البطانية الأم وقد لوحظ ارتفاعها في عدة حالات مترافقة مع تفعيل بطاني أو موت خلوي ولاتزال وظيفتها غير واضحة ويمكن أن ترتبط مع جزئيات إشارة خلوية أو مع تفعيل الحدثية التهابية ومن الهام فهم دورها الفيزيولوجي الإمراضي بشكل دقيق قبل أن يصبح قياسها جزء من الممارسة السريرية [118].

2.6.4 أهمية دراسة الوظيفة البطانية:

تشير الدلائل الحديثة إلى أن وظيفة الخلايا البطانية هي مؤشر لتأثيرات متداخلة بين عوامل الخطورة التي تتعرض لها وبين قدرتها على مواجتها بآليات إصلاح متنوعة لذلك فإن وظيفة الوعاء الدموي المعتمد على بطانة الأوعية محدد هام لبدء تطور التصلب العصيدي أو تحوله من وضع مستقر إلى غير مستقر وزيادة خطورته. وهكذا فإن دراسة وظيفة البطانة في الأبحاث السريرية أمر هام وتشمل قياس عوامل الخطورة في الدوران ودراسة التوسع الوعائي FMD بتصوير الشرايين بالأمواج فوق الصوتية وقياس سماكة الطبقة الباطنة والوسطى للسباتي CIMT بالإضافة إلى التصوير المقطعي المحوسب[118].

قد يسبب اضطراب وظيفة البطانة حدوث نقص تروية قلبية في المرضى الذين شخص لديهم تصلب عصيدي وقد يغير ثبات اللويحة العصيدية. ويجب الانتباه إلى أن وظيفة البطانة تختلف عن القياس الشكلي لجدار الوعاء ولها تغيرات حيوية لذلك فإن الاعتماد على قياس وحيد قد يعطي معلومات محدودة.

يمكن معاكسة اضطراب وظيفة البطانة باستراتيجيات تم تقييمها في عدد كبير من مرضى الداء الوعائي وعلى سبيل المثال أظهر استعمال خافضات الشحوم وخافضات ضغط الدم ومكمل الأرجينين فائدة في دعم وظيفة البطانة. إن تطور طرق غير باضعة لدراسة وظيفة البطانة خلال المرحلة ما قبل السريرية للتصلب العصيدي يسمح بتحقيق فائدة أكبر في المراحل الباكرة من المرض وقد أظهرت عدة دراسات سريرية أن اضطراب وظيفة البطانة يتطور منذ العقد الأول للحياة استجابة لعوامل خطورة وراثية وبيئية ويسهم في بدء حوادث التصلب العصيدي. وقد اقترح Witte في دراسته وجود علاقة بين FMD والخطورة القلبية الوعائية كما وجد Finns في دراسة عوامل الخطورة القلبية الوعائية لدى البالغين علاقة سلبية قوية بين التوسع الوعائي المعتمد على البطانة FMD وسماكة الطبقة الباطنة والوسطى للسباتي CIMT بعد ضبط عوامل الخطورة التقليدية [118].

إن أهمية تدبير التصلب العصيدي في المرحلة الباكرة وليس فقط في المرحلة السريرية هو أمر ضروري لذلك فإنه من الواضح أن تقييم بدء وتطور الداء الشرياني الباكر يتضمن مقاربة شاملة تتضمن الاستعداد الوراثي ومعرفة عوامل الخطورة وتقييم وظيفة بطانة الأوعية والدراسة البنيوية للشريان لوضع استراتيجية علاجية في الطور الباكر ما قبل السريري وتحقيق نتائج أفضل على الصحة العامة [118].

3 . الفصل الثالث

المغنزيوم

Magnesium

تم التعرف على الكالسيوم والبوتاسيوم والصوديوم كمعادن رئيسية، إلا أن المغنزيوم لا يزال غير معروف على نطاق واسع ولا يُعتبر من المعادن الرئيسية وتبلغ الكمية اليومية المنصوح بها (RDA) للمغنيسيوم حوالي 50٪ من الكمية المنصوح بها للكالسيوم و 25٪ من الكمية المنصوح بها للصوديوم ، ويعتمد الحفاظ على توازن المغنزيوم على الوارد اليومي الكافي وعلى كفاءة امتصاصه والاحتفاظ به في الجسم والعمر عامل فيزيولوجي مهم حيث ينقص امتصاص المغنزيوم في الأمعاء وتزداد خسارته في البول مع تقدم العمر ، وبالتالي يحدث نقص المغنزيوم بشكل شائع أكثر لدى كبار السن كما يختلف معدل نقص المغنزيوم بشكل كبير من منطقة إلى أخرى بسبب الاختلاف الكبير في محتوى المغنزيوم في مياه الشرب التي يمكن أن توفر ما يصل إلى 30٪ من الحاجة اليومية [138,139].

3.1 الدور الحيوي للمغنزيوم في الخلية:

يوجد حوالي 40% من المغنزيوم داخل الخلايا وحوالي 60% في العظام والأسنان وأقل من 1% في الدوران الدموي[140]، يعمل المغنزيوم كشاردة مائية وتمنحه الرابطة المائية ميزات خاصة للقيام بأدواره الكيميائية الحيوية والفيزيولوجية وتجعله أكثر قابلية للتعرف بآليات النقل الجزيئي. من الناحية الحيوية يظهر أن للمغنيزيوم دور في تنظيم العمليات الكيميائية الحيوية في الجسم ويتم تحفيز حوالي 30٪ من بروتينات الجسم الوظيفية بواسطة انزيمات الكيناز المعتمدة على المغنزيوم ، ويمكن لإنزيمات الكيناز فقط أن تقوم بتشكيل مركب Mg-ATP و تحفيز مختلف الوظائف الخلوية كما تلعب دوراً حيوياً في نقل الإشارات وإنتاج الرسول الثاني مثل c-AMP و diacylglycerol و calmodulin و c-GMP [139].

ومن الناحية الفيزيولوجية يلعب المغنزيوم دوراً مهماً في توازن شوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم وهو عامل ضروري لتنشيط مضخات ATP/ATPas مثل مضخة Na+/K+ ، ومضخات Na+/Ca++ ، ومضخات

++Na+/Mg، ومضخات++Mg++/Ca ، وقد يؤدي نقص المغنزيوم المزمن إلى تظاهرات مرضية واضطرابات في الشوارد مثل نقص بوتاسيوم الدم أو نقص كالسيوم الدم والتي لا يمكن علاجها عن طريق إعطاء البوتاسيوم أو الكالسيوم فقط من دون تعويض المغنزيوم لاستعادة التوازن، لذلك يجب الانتباه إلى دور المغنزيوم في تصحيح اضطرابات الشوارد. وبالإضافة إلى ذلك فإن المغنزيوم له دور في استقلاب البروتينات والسكريات والشحوم وإنتاج الطاقة ، ويرتبط العديد من انزيمات الكيناز المعتمدة على المغنزيوم بمجموعة واسعة من الاضطرابات المرضية .[141]

كما يساعد المغنيزيوم على تكوين العظام وهو ضروري للمحافظة على كثافة المعادن في العظام من خلال تأثيره على هرمون الغدد جارات الدرق والفيتامين D. ويلعب المغنزيوم دوراً في تمعدن العظام وقوتها الميكانيكية وأظهرت الدراسات وجود علاقة إيجابية بين المغنيزيوم وكثافة المعادن في العظام Bone Mineral Density (BMD)

تضم انزيمات الكيناز أكبر عدد من الإنزيمات في جسم الإنسان و يُخصص لها حوالي خمسين من أصل 24000 جين لترميزها وقد أدى اعتماد انزيمات الكيناز على المغنيزيوم في وظائفها إلى تسميتها انزيمات الكيناز المعتمدة على المغنيزيوم وعندما ينقص مستوى المغنيزيوم يضعف نشاطها، مما يؤثر بشكل هام على تنظيم معظم العمليات الحيوية في الخلية [139].

3.2 توازن المغنيزيوم:

تم التعرف على قناتين شارديتين كقنوات ناقلة للمغنيزيوم تلعب دوراً أساسياً في توازنه من خلال تنظيم امتصاصه في الأمعاء وإعادة امتصاصه في الكليتين، تنتمي القناتان الشارديتان المخصصتان لنقل ++Mg إلى مستقبلات الميلاستاتين Transient Receptor Potential Melastin (TRPM) وهي عائلة فرعية من عائلة بروتينات مستقبلات الميلاستاتين التي تشارك في نقل شوارد أخرى مثل الكالسيوم بواسطة قنوات TPRM3 ومؤخراً تم اقتراح TRPM6و TRPM7 كقنوات نقل خاصة للمغنزيوم وتسمى انزيمات القناة لأنها تمتلك مجال قناة domain ومجال كيناز وهي تمثل آلية جزيئية تهدف إلى تنظيم توازن المغنزيوم على المستوى الخلوي، ويتم التعبير عنها بشكل

مختلف حيث توجد قنوات TRPM7 في العديد من الأعضاء بينما توجد قنوات TRPM6 بشكل أساسي في الأنابيب الكلوية البعيدة والأمعاء و يحدث التنظيم الصاعد لها استجابةً لانخفاض تركيز المغنيزيوم داخل الخلايا ويؤدي إلى تعزيز امتصاص المغنزيوم في الأمعاء وإعادة امتصاصه في الأنابيب الكلوية [142].

3.3 نقل المغنزيوم عبر الغشاء الخلوي:

تنظم الخلايا تركيز المغنزيوم من خلال عدة آليات تتحكم بدخوله وخروجه عبر الغشاء الخلوي ولا يزال يعرف القليل حول الآليات المنظمة لاستتباب المغنزيوم وانتقاله عبر الغشاء. يخرج المغنزيوم من الخلية بآليات معتمدة وغير معتمدة على الصوديوم ويعتمد خروج المغنزيوم بشكل رئيسي على مُبادل صوديوم– مغنزيوم Na-Mg Exchanger بينما خروجه غير المعتمد على الصوديوم يعتمد على تبادل المغنزيوم مع شوارد خارج خلوية مثل الكالسيوم والمنغنيز والكلور وتمّ إيضاح وجود مبادل صوديوم – مغنزيوم في خلايا القلب والأوعية الدموية وينظم بعوامل مثل الانجيوتنسين–2 والفازوبروسين والايزوبروتيرينول والاندوتيللين.

وإن القناتين TRPM 6 ,7 التي تنظم دخول المغنزيوم يمكن تعديلها بعدة عوامل منها الوسائط الفعالة وعائياً وعوامل الضغط والتمطط والتغيرات الحلولية وبالإضافة لنقل المغنزيوم فهي تقوم بدور إشارة كيناز تتدخل في نمو الخلايا العضلية الملساء الوعائية والتموت الخلوي apoptosis والالتصاق والتقلص والهجرة وعمليات هامة في إعادة بناء الوعاء المترافقة مع ارتفاع التوتر الشرياني وهناك دليل قوي يقترح أن عمل قنوات TRPM7 الوعائية يمكن أن يتغير في ارتفاع ضغط الدم. وإن حدوث أي تغير في آليات لنقل المغنزيوم يمكن أن يؤدي إلى نقص المغنزيوم وبشكل خاص تحدث زيادة في خروج المغنزيوم من الخلية بسبب تغير في فعالية مُبادل صوديوم – مغنزيوم (Na-Mg Exchanger) أو نقص دخوله إلى الخلية بسبب اضطراب فعالية القنوات TRPM على مستوى الكلية والأوعية التي تنظم استتباب المغنزيوم [143,144].

3.4 التنظيم الخلوي والجزيئي للمغنزيوم :

يلعب المغنزيوم دوراً هاماً في معظم العمليات الحيوية وهو عامل مساعد أساسي لمئات الإنزيمات في الخلية وله دور في تنظيم رسول ثاني مشتق من الفوسفونيوزيتيد والليبيد وفي تنظيم القنوات الشاردية كما أنه معدل هام للكالسيوم داخل الخلية من خلال تأثيراته على قنوات الكالسيوم المختلفة L-Type,T-Type و قنوات الكالسيوم المفعلة بتحرير الكالسيوم Calcuim-Release Activited Channals وعلى فعالية مضخة الكالسيوم وتنظيم مستقبلات Ryamodine وتحريك الكالسيوم من مخازنه داخل الخلية.

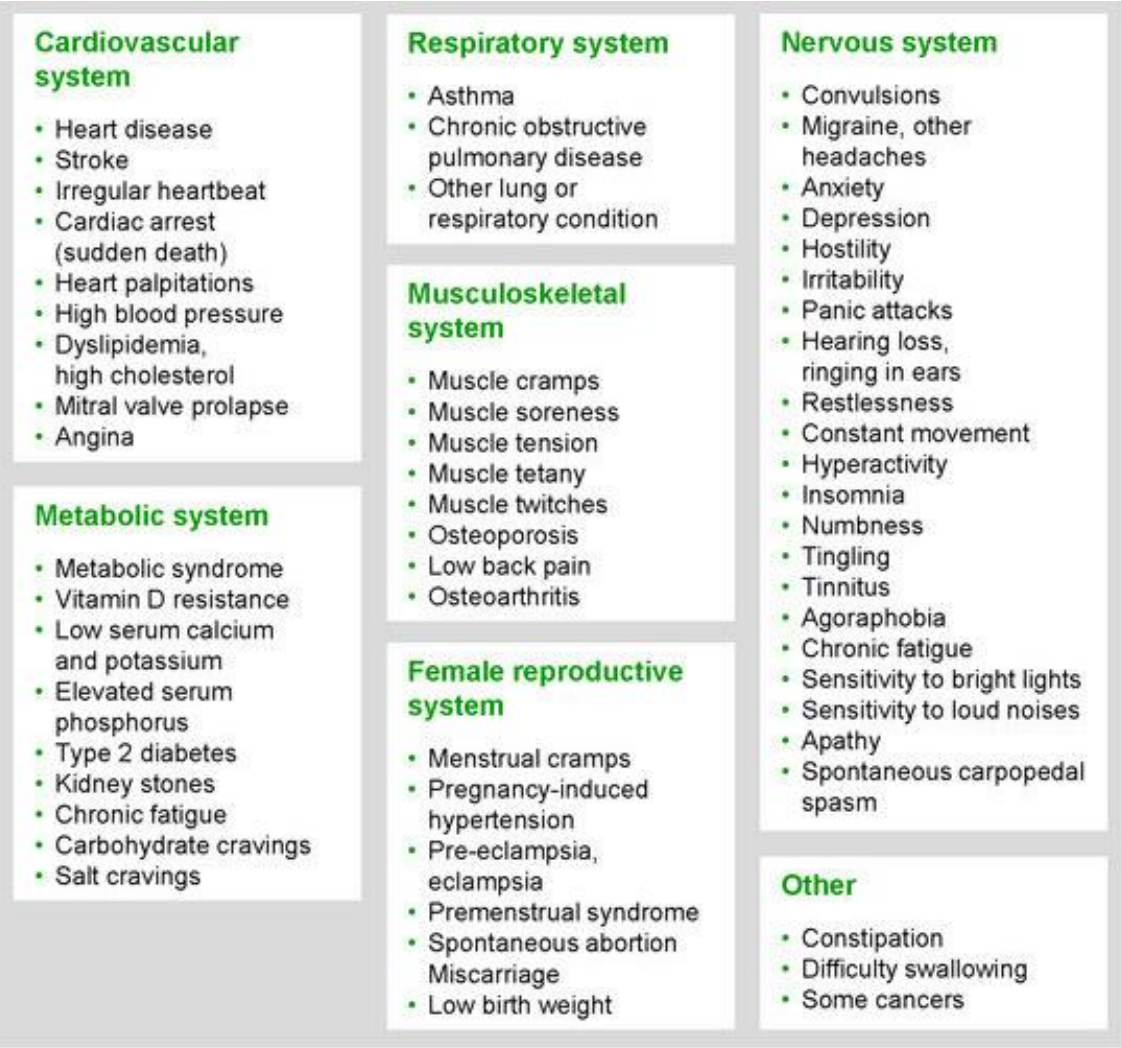
ينظم المغنزيوم داخل الخلية بشكل دقيق بآليات على مستوى دخوله وخروجه وإن تغيرات صغيرة في تركيز المغنزيوم داخل الخلية يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات هامة على سبل الإشارة التي تنظم وظائف الخلية وعلى سبيل المثال أظهرت الدراسات أن وجود خلل في آلية النقل المعاكس صوديوم/مغنزيوم تؤدي إلى زيادة خروج المغنزيوم من الخلايا العضلية الملساء الوعائية ويمكن أن تلعب دوراً في ارتفاع التوتر الشرياني بينما تتثبط هذه الآلية بإعطاء مركبات الاميلوريد والكينيدين والايميبرامين الذي يترافق مع ارتفاع المغنزيوم داخل الخلايا وانخفاض ضغط الدم .

ولوحظ في ارتفاع الضغط المحرض بالانجيوتنسين عند الجرذان أن تثبيط مُبادل صوديوم – مغنزيوم يؤدي إلى انخفاض الضغط وتحسين بنية جدار الوعاء وترافق مع نقص التعبير عن قنوات TRPM7 الوعائية بآليات ترتبط بتعديل القنوات بالانجيوتنسين أو تغير في التعبير الجيني لبروتين القنوات الذي يحدث عند خلل استتباب المغنزيوم داخل الخلية . وأظهرت الدراسات أن تسريب الالدوستيرون عند الفئران أدى إلى حدوث تغيرات التهابية وتليف و إعادة بناء في أوعية القلب والكلية مع نقص في التعبير عن قنوات TRPM7 وعندما تم إعطاء المغنزيوم تناقصت هذه التأثيرات . ويوجد سريرياً حالات يترافق ارتفاع الضغط مع نقص المغنزيوم ومنها فرط الالدوستيرون واستعمال المدرات وقصور القلب الاحتقاني والعلاج بمثبطات المناعة مثل سايكلوسبورين وهناك دليل على تغير قنوات TRPM7 في هذه الحالات[144].

إن توازن المغنزيوم مضبوط بدقة ويمكن أن يتغير توازن المغنزيوم في حالات مرضية مثل الداء السكري والقصور الكلوي المزمن وترقق العظام والأمراض القلبية الوعائية بآليات فيزيولوجية مرضية تحرض على نقص المغنزيوم مثل نقص الامتصاص المعوي وزيادة إطراحه البولي أو خلل في آليات نقل المغنزيوم إلى داخل الخلية وبالمقابل فإن زيادة المغنزيوم يمكن أن تلاحظ في مرضى القصور الكلوي أو عند زيادة وارد المغنزيوم من المكملات أو مضادات الحموضة أو استعمال الملينات [145,146].

3.5 الحالات السريرية المرتبطة بـنقص المغنزيوم عند البالغين:

إن نقص المغنزيوم شائع في عامة السكان وكذلك في مرضى المشافي ويمكن أن يحدث لدى الأصحاء ويكون نقص المغنزيوم الكامن أكثر شيوعاً عند كبار السن، ويمكن أن يزداد بسبب نقص هرمون الاستروجين لدى النساء بعد انقطاع الطمث. يؤثر هرمون الاستروجين على توازن المغنزيوم في الجسم من خلال تأثيره على قنوات TRPM6 والذي قد يؤدي نقصه إلى زيادة إطراح المغنزيوم في البول وعلى الرغم من سهولة العلاج فإن نقص المغنزيوم هو حالة غير مشخصة سريرياً [147] ويبين الشكل 6 أعراض وعلامات نقص المغنيزيوم.



شكل 7 التظاهرات المرضية لنقص المغنزيوم على مستوى أجهزة الجسم المختلفة [138]

3.6 تشخيص وعلاج نقص المغنزيوم:

قد يظهر نقص المغنزيوم سريرياً بشكل حاد أو بشكل تظاهرات كامنة مزمنة وتتراوح الأعراض السريرية لنقص المغنزيوم المزمن أو الكامن من أعراض غامضة وغير محددة إلى مساهمته في مجموعة واسعة من الأمراض مثل أمراض القلب والأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم الأساسي والداء السكري. المغنيزيوم هو مضاد فيزيولوجي للكالسيوم وحاصر طبيعي لقنوات الكالسيوم وله دور هام في الوظائف العصبية والعضلية على مستوى العضلات

الهيكلية والعضلات الملساء، وبشكل عام يعزز المغنزيوم الاسترخاء بينما يحفز الكالسيوم الانقباض وقد يؤثر ارتفاع نسبة الكالسيوم/المغنزيوم الناتجة عن نقص المغنزيوم أو عن تناول كميات كبيرة من الكالسيوم على التوازن بينهما وقد يكون عاملاً في زيادة خطر الحوادث القلبية الوعائية لدى المرضى الذين يتناولون مكملات الكالسيوم، يوجد نقص المغنزيوم في معظم المرضى الذين يعانون من نقص بوتاسيوم الدم والذين يعانون من نقص كالسيوم الدم المعتمد على المغنزيوم [139,148].

يتم امتصاص ما يقرب من 30–70٪ من الوارد الغذائي للمغنزيوم بواسطة الأمعاء و يتعزز امتصاصه بزيادة حموضة المعدة، ويبلغ الوارد اليومي الموصى به بشكل عام للبالغين هو(320–400 mg) وتزداد الحاجة له أثناء الحمل والإرضاع وممارسة التمارين الرياضية الشاقة التي تؤدي إلى زيادة إطراح المغنزيوم في البول والعرق[149]. يوفر النظام الغذائي الصحي المتوسط اليومي حوالي 250 mg من المغنزيوم حيث تعد الخضروات الخضراء والحبوب الكاملة والأسماك والمكسرات مصدراً غنياً بينما تعد الحبوب المكررة والدقيق الأبيض مصادر فقيرة بالمغنزيوم كما أن الماء هو مصدر هام للمغنزيوم ومع ذلك فإن امتصاصه من الماء ينخفض بشكل كبير مع تقدم العمر بالإضافة إلى اختلاف نسبة الكالسيوم إلى المغنزيوم حسب نوع الماء[139].

تشير التقارير إلى وجود نقص كبير في المغنزيوم لدى كبار السن وكذلك لدى مرضى المستشفيات وفي دراسة استقصائية شملت 37000 مشارك وجدت أن 39% يتناولون أقل من 70% من الوارد اليومي المنصوح به من المغنزيوم و10% من النساء فوق سن 70 عاماً يستهلكن أقل من 42% من المتطلبات الغذائية الموصى بها، عندما ينقص وارد المغنزيوم الغذائي يزيد عود امتصاصه وخاصة في عروة هانله والأنبوب البعيد ويمكن أن يختلف عود امتصاص المغنزيوم اعتماداً على مخزونه في الجسم، ويكون في أدنى مستوياته عندما تكون مخازن الجسم ممتلئة، وعندما يستمر نقص المغنزيوم في الوارد الغذائي لمدة طويلة يمكن أن يؤدي إلى انخفاض تركيز المغنزيوم داخل الخلايا [139].

إن زيادة إطراح المغنزيوم عن طريق البول هو سبب شائع لتوازن المغنزيوم السلبي ويعد تناول الكحول أحد أسبابه فهو مدر للبول ويزيد من خسارة المغنزيوم في البول، وتشير الدراسات إلى أن نمط الحياة المرتبط بانخفاض وارد المغنزيوم في الطعام وماء الشرب وملح الطعام وممارسة التمارين الرياضية الشاقة المنتظمة يمكن أن يؤدي إلى تعزيز التوازن السلبي للمغنزيوم كما يمكن أن يتفاقم نقص المغنزيوم بوجود سوء الامتصاص أو تناول الأدوية مثل مدرات البول ومثبطات مضخة البروتون وبعض الأدوية الكيميائية مثل السيسبلاتين والسيكلوسبورين وبعض الأدوية الحاوية على الفوسفات [150].

3.7 الفحوص المخبرية وتقييم المغنيزيوم:

يعتبرقياس تركيز المغنزيوم في المصل الاختبار الأكثر استعمالاً ويبلغ تركيز المغنزيوم الطبيعي في المصل 0.75 إلى 1.2 ميليمول/لتر وفي المرضى الذين لديهم نقص المغنزيوم يمكن أن يكون تركيز مغنزيوم المصل طبيعياً على الرغم من نقص مغنزيوم الجسم الكلي، لأن 1% فقط أو أقل من المغنزيوم في الجسم موجود في الدم؛ ويرتبط الجزء الأكبر من المغنزيوم داخل الخلايا بالعديد من المكونات الخلوية مما يفسر دوره في معظم العمليات الحيوية الهامة، وإن المغنزيوم المرتبط داخل الخلايا هو الذي يعبر عن دوره الحيوي الأساسي [139].

الباب الثاني

الدراسة العملية

1 الفصل الأول

أهمية وأهداف البحث

ارتفاع التوتر الشرياني هو اضطراب شائع وآلياته الإمراضية متداخلة وهو سبب رئيسي لأمراض القلب والأوعية وزيادة الوفيات المبكرة في العالم، وقد ازداد العبء الصحي العالمي له بسبب تناقص السيطرة على ضبط الضغط وزيادة المضاعفات الناتجة عنه .

تشكل بطانة الأوعية أساس استتباب الأوعية الدموية وتحدث أذية الخلية البطانية في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني في أجزاء مختلفة من السرير الوعائي حيث يمثل اضطراب وظيفة بطانة الأوعية ED الخطوة الأولى للآليات الإمراضية لأمراض القلب والأوعية بما فيها السكتات والتصلب العصيدي.

تشير الدراسات الحديثة إلى الدور المحتمل للمغنزيوم في حماية بطانة الأوعية من الإجهاد التأكسدي ودعم وظيفة التوسع الوعائي والمحافظة على سلامة بنية جدار الوعاء الدموي والوقاية من التصلب العصيدي، كما تم إيضاح أن نقص المغنزيوم شائع و يبقى غالباً غير مشخص لذلك فقد اقترح المغنزيوم كعامل مساعد في تحسين وظيفة البطانة الوعائية لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني ولكن نتائج الدراسات لا تزال غير متوافقة.

يهدف هذا البحث إلى دراسة العلاقة بين المغنزيوم ووظيفة بطانة الأوعية من خلال دراسة التوسع الوعائي المتواسط بالجريان FMD وسماكة الطبقة الباطنة والوسطى للشريان السباتي CIMT بالأمواج فوق الصوتية ودراسة العلاقة بين المغنزيوم وعوامل الخطورة المؤهبة لاضطراب وظيفة البطانة وحدوث التصلب العصيدي تحت السريري من خلال التقييم المخبري لكل من LDL وفيبرينوجين المصل ومؤشرات تفعيل الصفيحات MPV و PDW بالإضافة إلى تقييم تأثير المغنزيوم على الضغط الانقباضي والانبساطي وذلك في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني الأساسي.

2 الفصل الثاني

مواد وطرائق البحث

اعتمد البحث على إجراء دراسة سريرية عشوائية ثنائية التعمية مضبوطة بالغفل.

2.1 مكان وزمان البحث:

تم إجراء البحث على مرضى ارتفاع التوتر الشرياني الأساسي المراجعين للعيادة القلبية والداخلية أو قسم الإسعاف أو أقارب المرضى أو العاملين في مشفى المواساة الجامعي وذلك في الفترة الواقعة مابين 2 /2021 و5 /2024.

2.2 عينة البحث:

شملت العينة 128 مشارك من مرضى ارتفاع التوتر الشرياني الأساسي من الذكور والإناث بعمر أكثر من 18 سنة تم تقسيمها عشوائياً إلى مجموعتين مجموعة الغفل (بلاسيبو) شملت 64 مشارك تم إعطاؤهم دواء غفل(حبوب نشاء) مرة واحدة يومياً لمدة 6 أشهر ومجموعة المغنزيوم شملت 64 مشارك تم إعطاؤهم المغنيزيوم الفموي بمقدار 250 ملغ مرة واحدة يومياً لمدة 6 أشهر.

2.3 معايير الاشتمال :

- مرضى ارتفاع التوتر الشرياني الأساسي .
- العمر أكثر من 18 سنة .

2.4 معايير الاستبعاد :

- ارتفاع التوتر الشرياني الثانوي .
- ارتفاع التوتر الشرياني الشديد .
- الداء السكري .
- مرض كلوي أو كبدي .

– مرض قلبي أو مرض وعائي محيطي .

– التدخين .

– تناول خافضات الشحوم أو المميعات أو الفيتامينات والمكملات الغذائية.

تم أخذ الموافقة المستنيرة على الدخول بالدراسة وإجراء التقييم السريري والدراسة الوعائية والدراسة المخبرية للمشاركين عند الدخول بالدراسة في المرحلة الأساسية وبعد 6 أشهر في المرحلة النهائية .

2.5 التقييم السريري:

تمّ استجواب المرضى المشاركين والحصول على القصة المرضية والدوائية وكانت العينة متجانسة إلى حد كبيرمن الاستعمال الدوائي حيث كان معظم أفراد العينة يتناولون حاصرات مستقبل الانجيوتانسين وحاصرات الكلس كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع مدر تيازيدي. وتم إجراء فحص سريري وقياس الضغط الشرياني بوضعية الجلوس بعد أن طلب من المرضى استراحة لمدة خمس دقائق حيث يُلف كم جهاز الضغط حول العضد ثم يُرفع الضغط في الكم إلى قيمة أعلى من قيمة الضغط المتوقعة بحوالي 20–30 ملم زئبق، ثم يُخفض الضغط في الكم بالتدريج وعند سماع أول صوت تحدد قيمة الضغط الانقباضي وعند غياب الصوت تحدد قيمة الضغط الانبساطي، وتم أخذ قياسين في كل جانب و حساب المتوسط .

2.6 الدراسة الوعائية:

2.6.1 تقييم وظيفة بطانة الأوعية بتقنية FMD :

تم فحص الشريان العضدي عادة والذي يبلغ قطره عادةً (3–5 mm) وتم الانتباه إلى تحديد حواف الوعاء بشكل واضح والحصول على صورة تظهر السطح الفاصل بين جدار ولمعة الشريان العضدي وتم تطبيق نفس طريقة القياس في جميع المرضى مع مراعاة قياس دقيق للقطر الأساسي للشريان العضدي وعند تكرار القياسات تم مسح نفس الجزء من الشريان وتحديد معلم تشريحي للمسافة بين الحفرة المرفقية ومجس التصوير[130].

تحضير المرضى قبل إجراء FMD:

تم مراعاة التوصيات المتبعة عالمياً قبل إجراء FMD وذلك من أجل تجنب تأثير عدة عوامل على دقة النتائج ومنها (تناول الطعام – الكحول– الفعالية الفيزيائية– الإجهاد الذهني– الأدوية – المكملات الغذائية) حيث أن بعضها له علاقة مباشرة بتحرر NO ، أو له علاقة بتغير المقوية الوعائية الحركية وبالتالي تغير القطر الأساسي للشريان وشملت هذه التوصيات [130] :

- توحيد أوقات إجراء الفحص لتجنب التغيرات النهارية وخاصة عند تكرار القياسات.
- الامتناع عن الطعام لمدة 6 –12 ساعة.
- تجنب الجهد الفيزيائي لمدة 24 ساعة.
- تجنب الكحول والمشروبات الحاوية على كافئين لمدة 8–12 ساعة.
- الحصول على تاريخ طبي دقيق حول استعمال الأدوية وأوقات تناولها ويوصى بالانتظار مدة تعادل 4 أضعاف العمر النصفي للدواء وإذا كان ذلك غير ممكن يجب إجراء الفحص بتوقيت محدد و ثابت لجميع المرضى[130].

طريقة إجراء FMD:

تم تصوير الشريان العضدي بالأمواج فوق الصوتية في عيادة أمراض الأوعية في مشفى المواساة الجامعي بجهاز التصوير بأمواج فوق الصوت (Toshiba –Xario) مع استعمال مجس تواتره 11 ميغا هرتز من قبل شخص فاحص واحد لا يعرف أي معلومات عن المريض، ويطلب من المريض نزع الملابس أو القطع المعدنية حول العنق والذراع وتم ذلك وفق المراحل التالية :

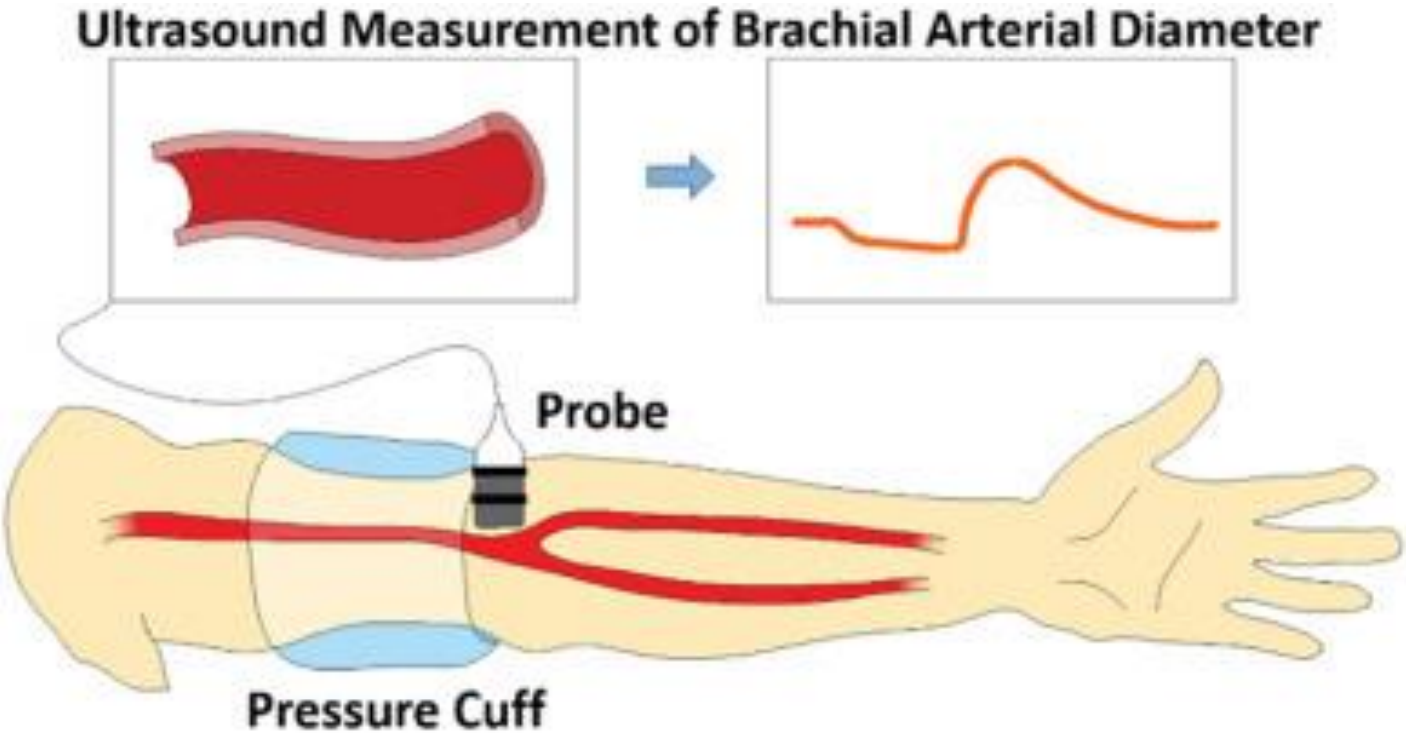
– الراحة في غرفة هادئة ذات إضاءة خفيفة لمدة 15–10 دقيقة قبل إجراء الفحص.

– وضعية الاستلقاء بحيث يكون الذراع الأيمن ممدداً بجانب المريض بوضعية مريحة ويكون الشريان الذي سيتم تصويره بمستوى القلب.

– تم مسح الشريان العضدي أعلى الحفرة المرفقية وعند الحصول على أفضل صورة للشريان توضع إشارة على سطح الجلد ويحافظ على الذراع بنفس الوضعية خلال الدراسة .

– تم قياس القطر الأساسي للشريان قبل نفخ الكم لمدة 30 ثانية حتى دقيقة وتسجيل النتيجة واعتمادها كقيمة أساسية للقطر وهي خطوة هامة لأن استجابة FMD يُعبر عنها بنسبة التغير في قطر الشريان بين المرحلتين الأساسية قبل زيادة الجريان والمرحلة النهائية بعد زيادة الجريان وهي تمثل تقييم الاستجابة للعامل المحرض و أيضاً تقييم للمقوية الحركية الوعائية التي تتعلق بإعادة بناءالوعاء Structural Remodeling .

– تم وضع كم جهاز الضغط حول الجزء العلوي من الذراع فوق الشريان العضدي وينفخ الكم حتى يتجاوز ضغط الكم الضغط الانقباضي للمريض بمقدار 50 ملم زئبق وذلك لمدة 5 دقائق وذلك لمنع تدفق الدم إلى الشريان وفي معظم الحالات يتم تحمل هذا الإجراء بشكل جيد ونادراً ما يوقف بسبب عدم الارتياح مع الانتباه إلى ضرورة شرح معلومات واضحة للمريض عن طريقة الإجراء ويوضح الشكل (8) طريقة إجراء FMD.



شكل 8 يوضح طريقة إجراء FMD [132]

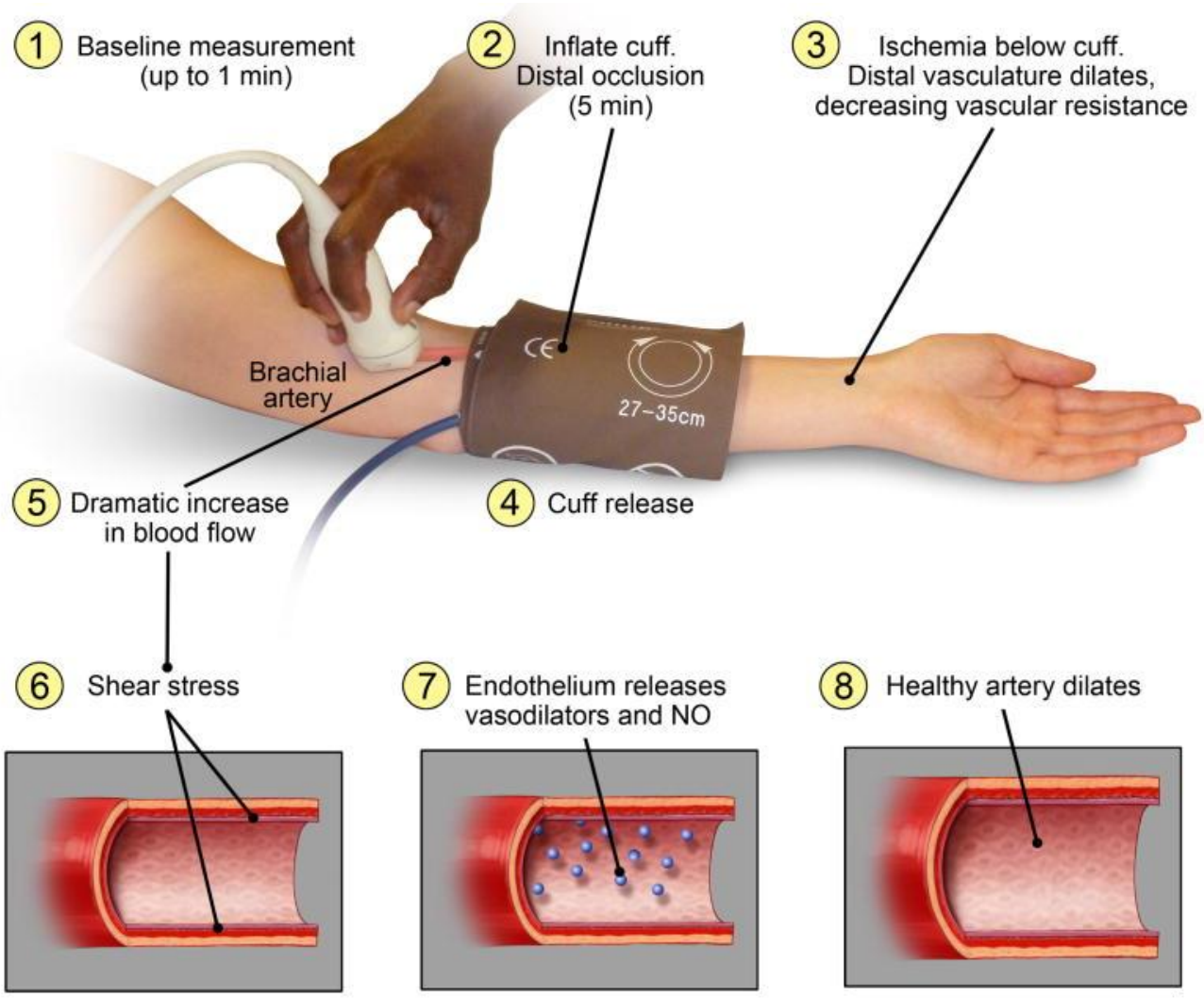
- تم تحرير الكم بشكل مفاجئ وتفريغ الهواء وإجراء مسح متواصل للشريان لمدة دقيقتين

- تم إجراء صور لقياس القطر الأعظمي بعد 60 و 90 ثانية من تحرير الكم باستعمال بروب خطي تواتره أعلى من 7.5 ميغا هرتز وتؤخذ القيمة الأكبر كقياس للقطر الأعظمي.

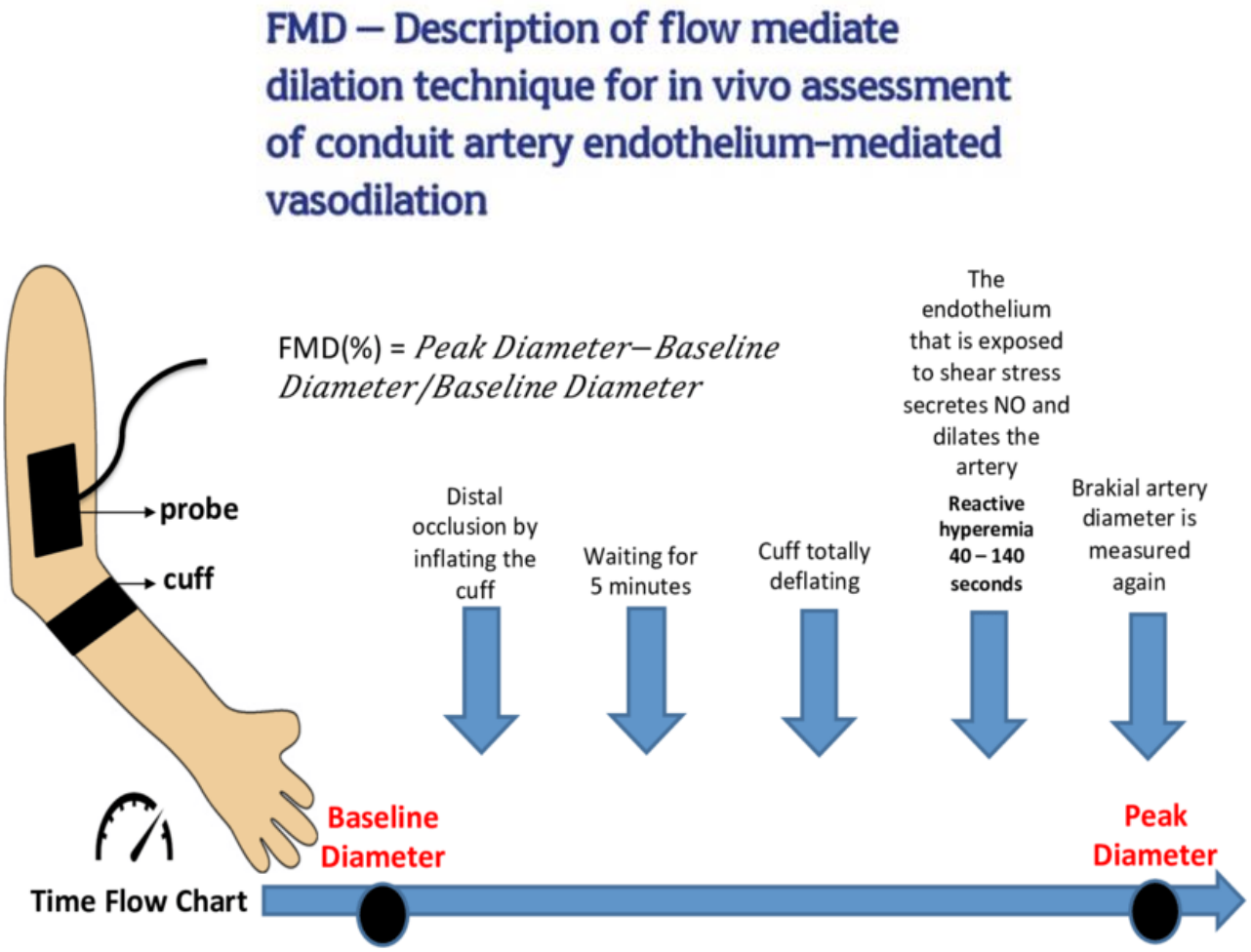
- حساب FMD بحساب النسبة المئوية لمعدل التغير الأعظمي في قطر الشريان العضدي حسب العلاقة :

$$\text{FMD} = \frac{\text{القطر الأعظمي} - \text{القطر الأساسي}}{\text{القطر الأساسي}} \times 100$$

ويوضح الشكل (9) وصف تقنية FMD في تقييم التوسع الوعائي المتواسط بالبطانة والشكل (10) المراحل الزمنية في حدوث التوسع الوعائي FMD [151,152].

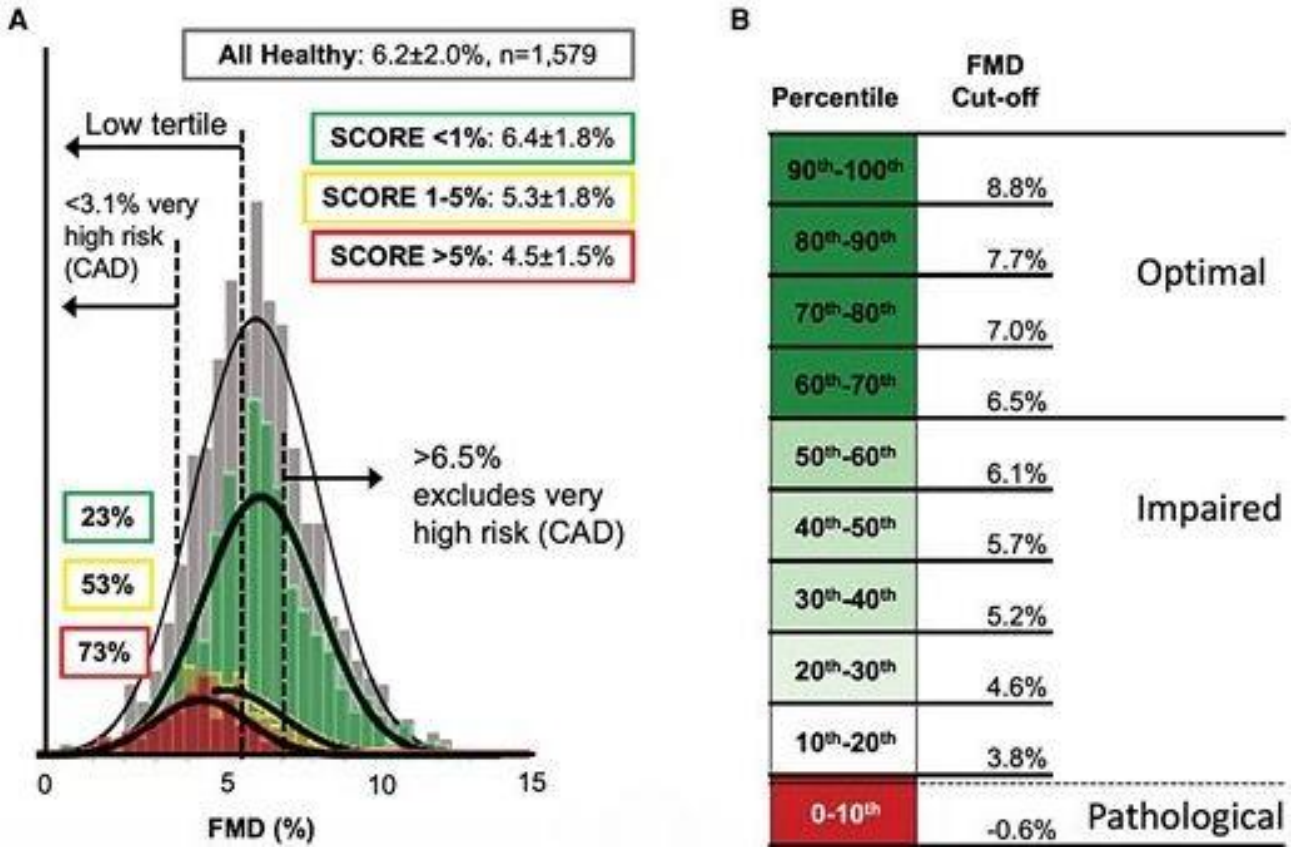


شكل 9 يوضح وصف تقنية FMD[151] في تقييم التوسع الوعائي المتواسط بالبطانة



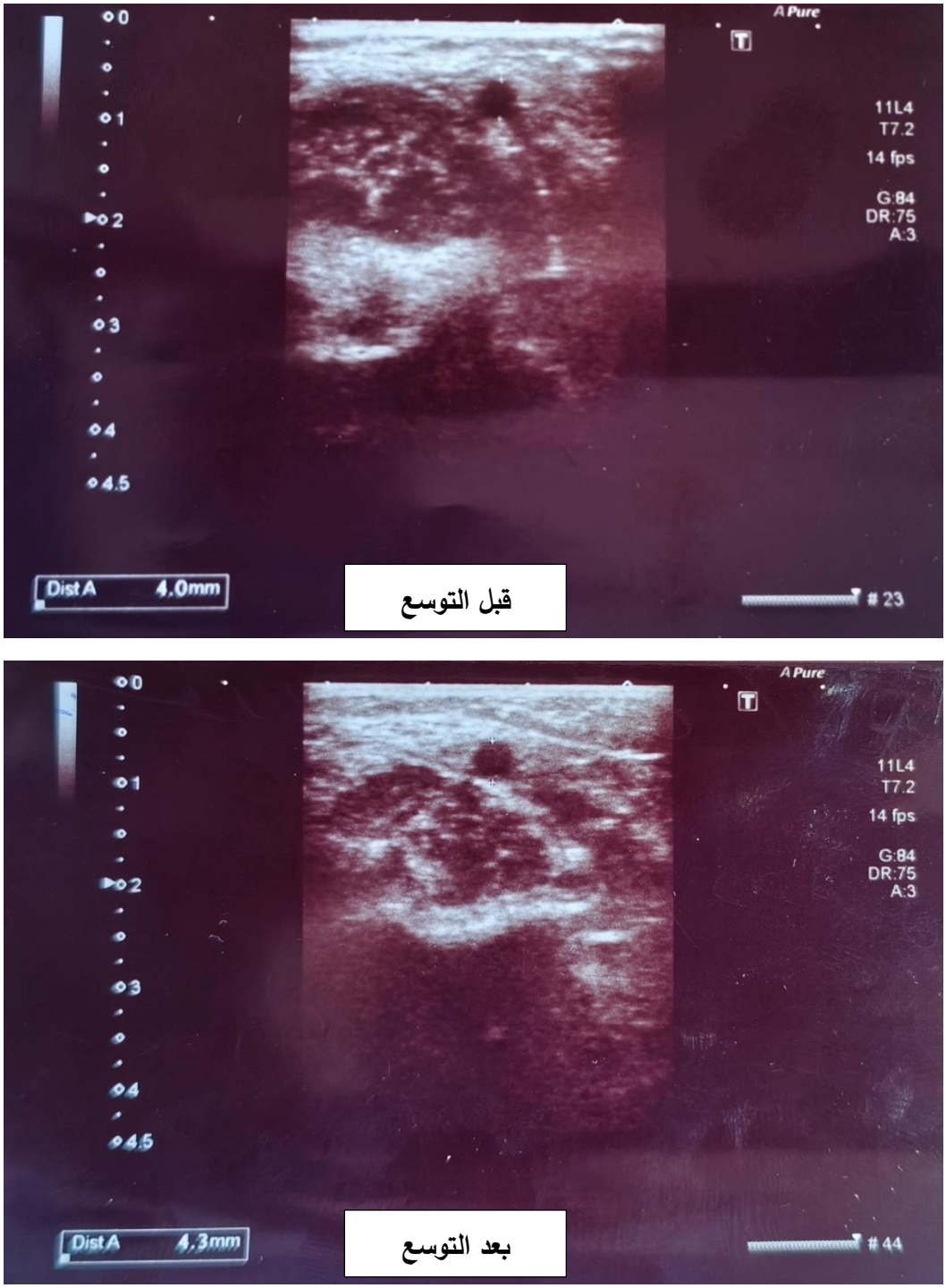
شكل 10 يوضح المراحل الزمنية في حدوث التوسع الوعائي FMD [152]

إن تقنية FMD هي اختبار فيزيولوجي لتقييم وظيفة بطانة الأوعية وتعكس إنتاج NO البطاني ويمكن أن تكون مؤشر إنذاري لتطور الأمراض القلبية الوعائية و تبلغ القيمة الطبيعية FMD > 7% وتبدأ الخطورة مع نسبة أقل من 6% [137,153,154,155] ويوضح الشكل (11) القيم المرجعية لنسب FMD .



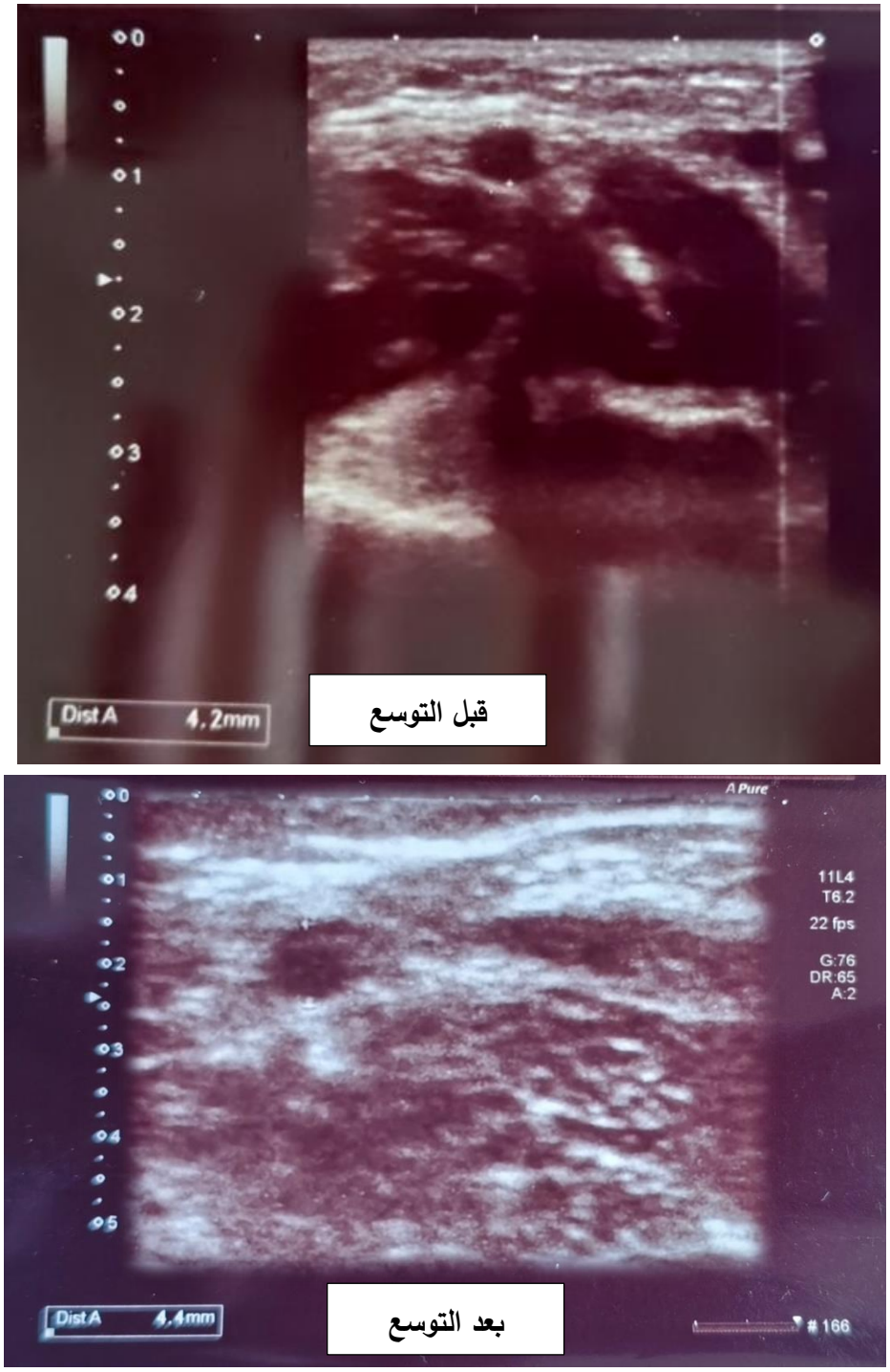
شكل 11 يوضح القيم المرجعية للتوسع الوعائي FMD [153]

يوضح الشكل (12) قطر الشريان العضدي قبل وبعد التوسع حيث كانت FMD=7.5% وهي حالة توسع وعائي مثالي.



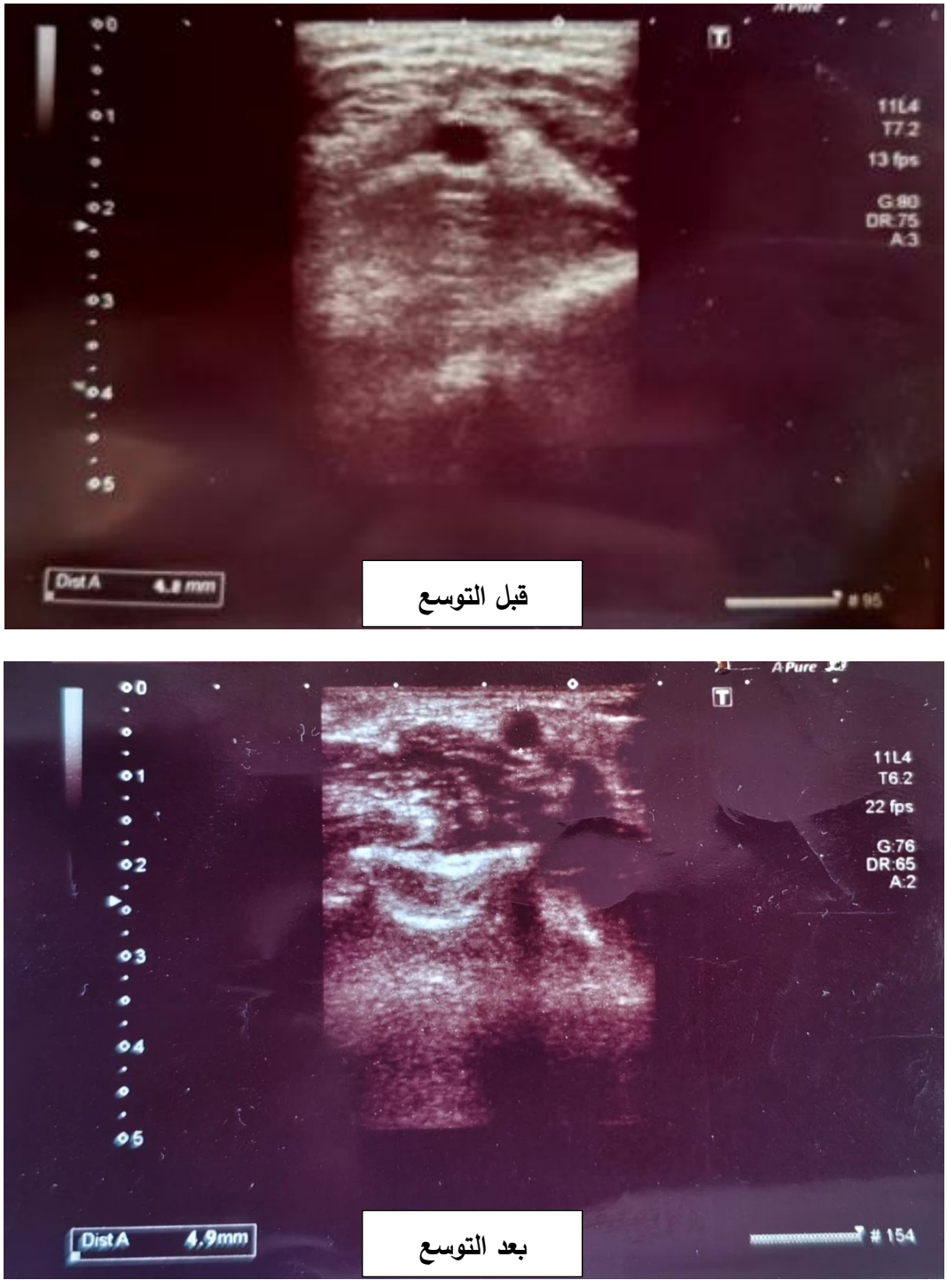
شكل 12 يوضح قطر الشريان العضدي قبل وبعد التوسع FMD=7.5%

يوضح الشكل (13) قطر الشريان العضدي قبل وبعد التوسع حيث بلغت FMD=4.7 % وهي حالة توسع وعائي معطل.



شكل 13 يوضح قطر الشريان العضدي قبل وبعد التوسع FMD=4.7%

يوضح الشكل (14) قطر الشريان العضدي قبل وبعد التوسع حيث بلغت FMD=2.1% وهي حالة توسع وعائي مرضي.



شكل 14 يوضح قطر الشريان العضدي قبل وبعد التوسع FMD=2.1%

2.6.2 قياس سماكة بطانة الشريان السباتي Carotid Intema- Media Thickness (CIMT)

إن قياس IMT يعد أحد أفضل الطرق لتقييم بنية جدار الشريان ومؤشر للتصلب تحت السريري وهي تبدو بالأمواج فوق الصوتية ثنائية البعد كخطّ مضاعف على كلا الجدارين الأمامي والخلفي للشريان السباتي في المقطع الطولي أو كخطين متوازيين يمثلان الحواف الطرفية للشريان السباتي[156]. ويمثل الخط المضاعف المسافة بين السطح الفاصل بين اللمعة– الطبقة الباطنة والسطح الفاصل بين الطبقة الوسطى– الخارجية Intima-Lumen Interface and Media-adventitia Interface وهذه المسافة تتوافق مع قيم IMT المقاسة في المقاطع النسيجية .

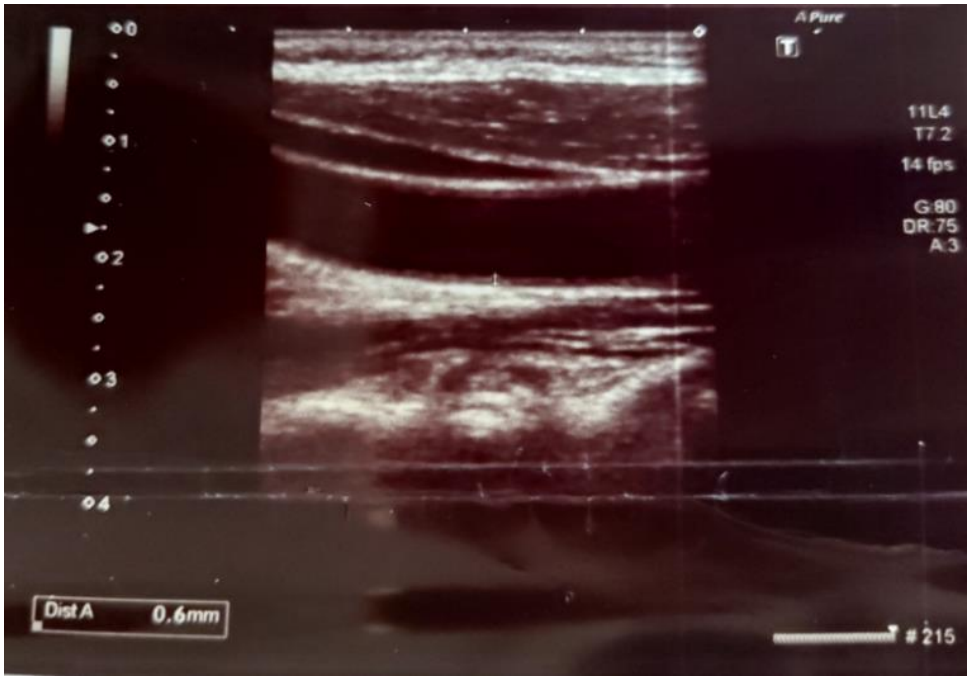
تبلغ قيمة CIMT عند البالغين الأصحاء (0.6 – 0.7 ملم) واقترحت الجمعية الأوروبية لارتفاع التوتر الشرياني European Society Of Hypertension والجمعية الأوروبية لأمراض القلب European Society Of Cardiology في توجيهات تدبير ارتفاع التوتر الشرياني اعتبار أكثر من (0.9mm) تقييم لأذية عضو لا عرضية Conservative Estimate Of Asymptomatic Organ Damage [157] ويتم تحديد الأذية الوعائية بوجود IMT أكبر من 0.9 ملم أو وجود لويحة عصيدية تحدد بسماكة IMT موضعية Localized IMT تساوي أو أكبر من (1.5 mm) [156,157,158,159,160] .

طريقة قياس CIMT:

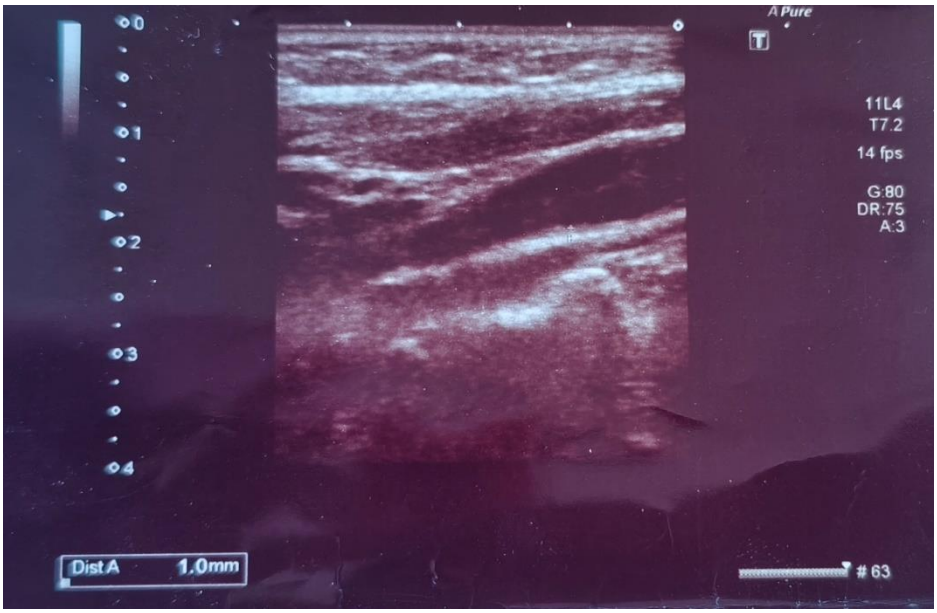
تم تصوير الشريان السباتي بالأمواج فوق الصوتية في عيادة أمراض الأوعية في مشفى المواساة الجامعي بجهاز التصوير بأمواج فوق الصوت (Toshiba –Xario) مع استعمال مجس تواتره 11 MHz من قبل فاحص واحد لا يعرف أي معلومات عن المرضى .

طُلب من المريض الاستلقاء مع وضعية بسط خفيف للعنق ودوران للرأس نحو الجانب المقابل للشريان المفحوص وتمّ إجراء مسح للشريان السباتي العام في الجهتين اليمنى واليسرى والحصول على مقطع طولي تكون فيه حدود طبقات جدار الوعاء واضحة (الداخلية والمتوسطة والخارجية) ومن الممكن تمييز طبقات جدار الوعاء بسبب اختلاف صداها الصوتي حيث تبدو بطانة الوعاء والطبقة المصلية الخارجية بشكل لامع لأنها عاكسة بشدة أما الطبقة المتوسطة فهي أقل كثافة صوتية وقد تزداد كثافتها بوجود ارتشاح دهني. وتم إجراء القياس في جزء مستقيم من الجدار الخلفي للشريان بطول 10 mm لا يوجد فيه لويحة عصيدية على بعد 1 cm قبل مكان تفرع الشريان السباتي العام. تظهر CIMT على شكل حزمة رمادية تمثل المسافة بين السطح الفاصل بين اللمعة و الطبقة الباطنة Intima-Lumen Interface والسطح الفاصل بين الطبقة الوسطى والخارجية Media-Adventitia Interface نموذج الخط المضاعف. أُخذت ثلاثة قياسات في كل الجانبين الأيمن والأيسر و تمّ حساب المتوسط ، واعتَبرت قيمة CIMT أكبر من 0.9 mm مؤشر على حدوث الأذية الوعائية [160] .

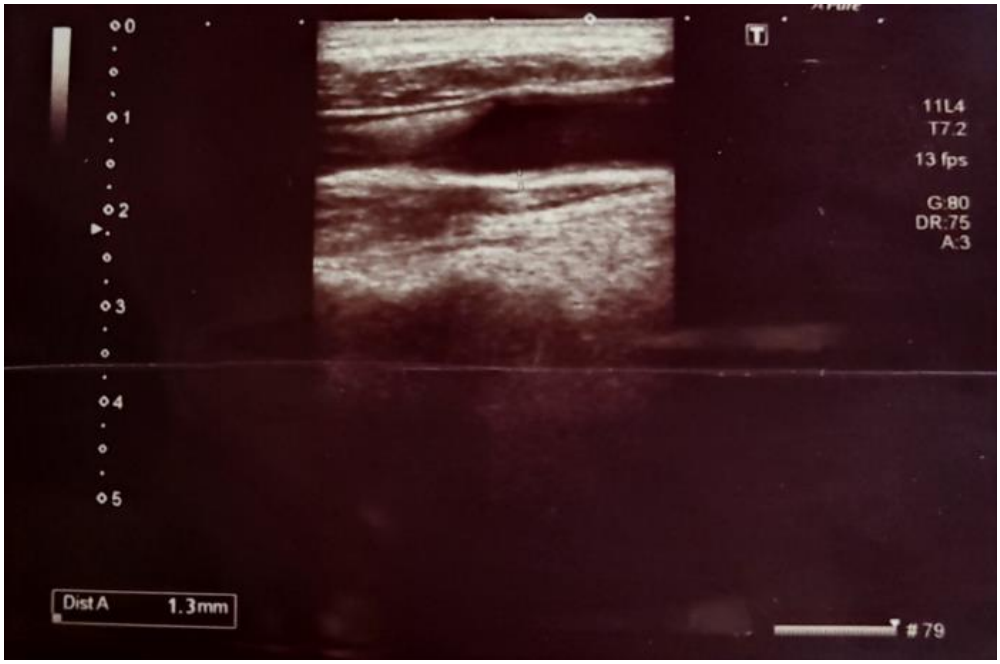
تعتبرCIMT أحد أهم الطرق لتقييم بنية جدار الشريان وأداة كشف باكر عن تصلب الشرايين تحت السريري ، وتمثل الأشكال (15) و (16) و (17) و (18) قيم مختلفة لسماكة الطبقة الباطنة والوسطى للشريان السباتي CIMT .



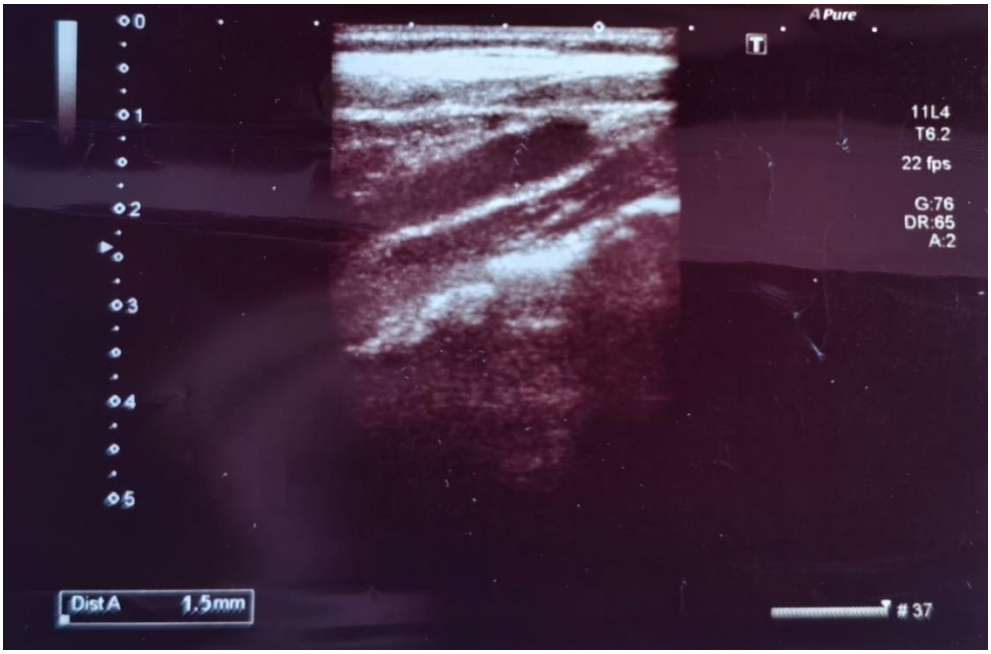
شكل 15 يمثل سماكة طبيعية لبطانة الشريان السباتي



شكل 16 يمثل بداية تسمك بطانة الشريان السباتي



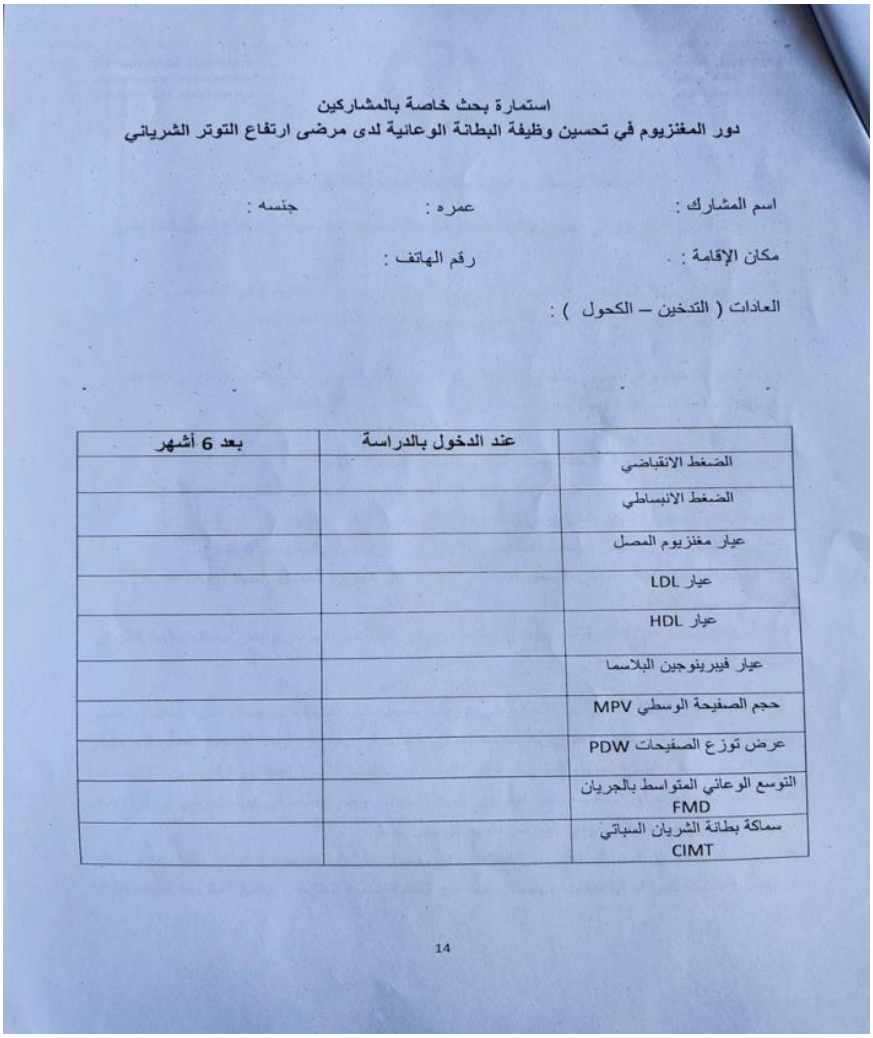
شكل 17 يمثل تسمك شديد لبطانة الشريان السباتي



شكل 18 يمثل الحد الأعلى لسماكة بطانة الشريان السباتي

2.7 الدراسة المخبرية:

تم سحب عينة دم وريدي لكل مشارك بعد صيام 12 ساعة و وُزع الدم على ثلاث أنابيب: الأنابيب الجافة تم تثفيلها ووضعها على جهاز الكيمياء الآلي لمعايرة المغنزيوم وLDL و HDL وأنابيب سترات الصوديوم تم تثفيلها لمعايرة الفيبرينوجين وأنابيب EDTA وُضعت مباشرة على جهاز تحليل الدم الآلي وتم الحصول على تعداد دم كامل CBC ومناسب الصفيحات (MPV-PDW).



استمارة بحث خاصة بالمشاركين
دور المغنزيوم في تحسين وظيفة البطانة الوعائية لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني

اسم المشارك : عمره : جنسه :

مكان الإقامة : رقم الهاتف :

العادات (التدخين – الكحول) :

	عند الدخول بالدراسة	بعد 6 أشهر
الضغط الانقباضي		
الضغط الانبساطي		
عيار مغنزيوم المصل		
عيار LDL		
عيار HDL		
عيار فيبرينوجين البلاسما		
حجم الصفيحة الوسطي MPV		
عرض توزع الصفيحات PDW		
التوسع الوعائي المتواسط بالجريان FMD		
سماكة بطانة الشريان السباتي CIMT		

14

شكل 19 يوضح نموذج عن استمارات المرضى

3 الفصل الثالث

النتائج والتحليل الإحصائي

تم استخدام البرنامج الإحصائي spss لتحليل البيانات وتم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والوسيط والنسب المئوية لمتغيرات الدراسة مع تطبيق:

- اختبار التوزع الطبيعي Kolmogrov–Smirnov
- اختبارات الفروق باستخدام اختبار T-test للعينات المستقلة لدراسة الفرق بين المجموعتين وبديله اختبار Mann-Whitney عند رفض التوزع الطبيعي للمتغيرات واختبار T-test للعينات المترابطة للتحقق من وجود اختلافات ذات دلالة إحصائية في المجموعة الواحدة وبديله اختبار Wilcoxon عند رفض التوزع الطبيعي.
- دراسة الارتباط عن طريق معامل الارتباط Pearson للمتغيرات التي تتبع التوزع الطبيعي وارتباط Sperman عند رفض التوزع الطبيعي لدراسة معنى الارتباط بين متغيرات الدراسة.
- دراسة الاستقلال عن طريق اختبار Chi-Square لتقييم العلاقة بين متغيرين نوعيين (اختلافات في النسب)
- حساب الحساسية والنوعية عن طريق منحنى Roc لتحديد القيمة المعيارية لتركيز المغنزيوم في العينة للتنبؤ بوجود أوعدم وجود نقص في التوسع الوعائي.

3.1 الدراسة الوصفية:

3.1.1 دراسة نتائج المتغيرات الوصفية للمجموعتين ومقارنتها:

يبين الجدول (2) قيم المتغيرات الوصفية لمجموعة المغنزيوم في بداية الدراسة.

جدول 2 المتغيرات الوصفية لمجموعة المغنزيوم في بداية الدراسة

	Minimum	Maximum	Mean	Std.Deviation
Age (year)	38.00	65.00	52.0156	7.69558
SBP (mmHg)	138.00	165.00	154.8125	9.62285
DBP (mmHg)	85.00	110.00	95.1563	5.77410
CIMT (mm)	.60	1.3	0.8895	0.16207
FMD (%)	4	6.5	5.5211	.65031
Mg (mg/dl)	1.76	2.41	2.1463	.11752
HDL (mg/dl)	27.30	81.24	46.8288	10.89841
LDL (mg/dl)	62.58	143.10	111.6583	20.10285
MPV (fL)	6.90	10.50	8.6109	.85340
PDW (fL)	37.80	43.00	39.7688	1.21104
FIB (mg/dl)	185.00	390.00	261.9844	29.81716

ويبين الجدول (3) المتغيرات الوصفية لمجموعة الغفل في بداية الدراسة.

جدول3 المتغيرات الوصفية لمجموعة الغفل في بداية الدراسة

	Minimum	Maximum	Mean	Std.Deviation
Age (year)	38	65	51.91	7.758
SBP (mmHg)	137	165	153.05	9.841
DBP (mmHg)	84	110	94.36	5.582
CIMT (mm)	.60	1.40	.8841	.18573
FMD (%)	4.1	6.9	5.5898	.632880
Mg (mg/dl)	1.95	2.41	2.1438	.09839
HDL (mg/dl)	31.50	81.24	47.6631	9.69292
LDL (mg/dl)	72.74	140.50	116.3430	16.85357
MPV (fL)	6.9	10.5	8.634	.8547
PDW (fL)	37.8	43.0	39.813	1.2114
FIB (mg/dl)	185	390	261.84	29.757

ويبين الجدول (4) مقارنة المتغيرات في المرحلة الأساسية بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل ولم تظهر فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين.

جدول 4 مقارنة المتغيرات في المرحلة الأساسية بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل

المتغير	مجموعة المغنزيوم		مجموعة الغفل		P-Value
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	
Independent Samples T Test					
HDL	46.83±10.9	45.3	47.66±9.69	45.95	0.648
MPV	8.61±0.85	8.75	8.63±055	8.8	0.984
Mann-Whitney Test					
Age	52.02±7.69	52	51.91±7.76	51	0.935
SBP	154.81±9.62	160	153.50±9.84	150	0.311
DBP	95.16±5.77	95	94.36±5.58	95	0.453
CIMT	0.89±0.16	0.9	0.88±0.19	0.9	0.766
FMD	5.52±0.65	5.5	5.59±0.63	5.56	0.582
Mg	2.15±0.12	2.12	2.14±0.098	2.12	0.669
LDL	113.66±20.10	118.29	116.34±16.85	122.9	0.235
PDW	39.77±1.21	39.6	39.81±1.21	39.6	0.964
FIB	261.98±29.82	270	261.84±29.76	270	0.969

3.1.2 دراسة توزع أفراد المجموعتين حسب قيم FMD و CIMT :

ويبين الجدول(5) اختبار التوزع الطبيعي لمتغيرات الدراسة من أجل تطبيق معامل الارتباط pearson عند وجود التوزع الطبيعي ومعامل الارتباط spearman عند رفض التوزع الطبيعي.

جدول5 اختبار التوزع الطبيعي لمتغيرات الدراسة

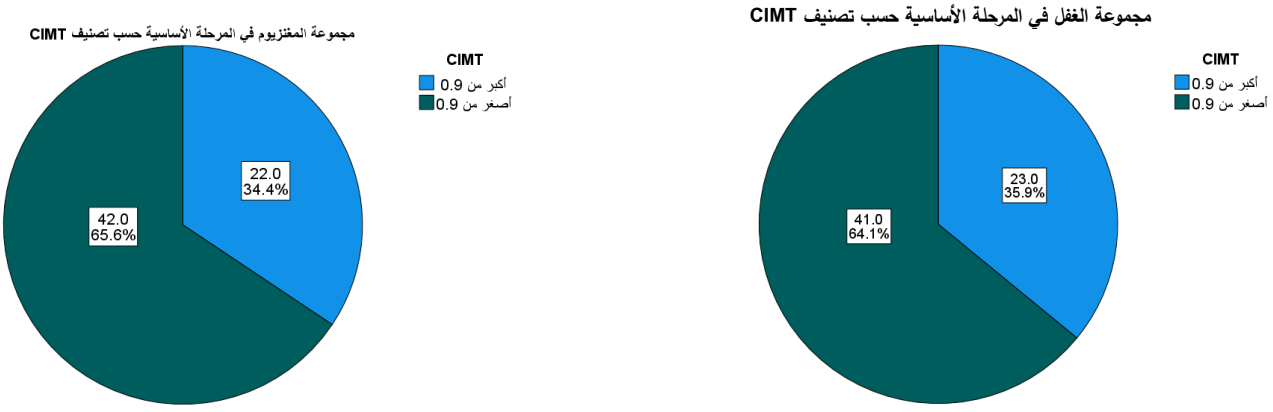
	المجموعة	Kolmogorov-Smirnov[a]		
		Statistic	df	Sig.
Age	المغنزيوم	.080	64	.200
	الغفل	.112	64	.045
SBP	المغنزيوم	.236	64	.000
	الغفل	.213	64	.000
DBP	المغنزيوم	.220	64	.000
	الغفل	.236	64	.000
CIMT	المغنزيوم	.130	64	.009
	الغفل	.136	64	.005
FMD	المغنزيوم	.128	64	.011
	الغفل	.117	64	.031
Mg	المغنزيوم	.159	64	.000
	الغفل	.127	64	.012
HDL	المغنزيوم	.089	64	.200
	الغفل	.100	64	.184
LDL	المغنزيوم	.152	64	.001
	الغفل	.208	64	.000
MPV	المغنزيوم	.092	64	.200
	الغفل	.102	64	.097
PDW	المغنزيوم	.174	64	.000
	الغفل	.176	64	.000
FIB	المغنزيوم	.163	64	.000
	الغفل	.162	64	.000

ويبين الجدول(6) والشكل (20) توزع مجموعتي المغنزيوم والغفل حسب قيم CIMT في المرحلة الأساسية ولم تظهر فروق إحصائية هامة بين المجموعتين.

جدول 6 توزع مجموعتي المغنزيوم والغفل حسب قيم CIMT في المرحلة الأساسية

	أكبر من 0.9mm	أصغرأوتساوي0.9mm	Total
مجموعة المغنزيوم	22	42	64
	34.4%	65.6%	100.0%
مجموعة الغفل	23	41	64
	35.9%	64.1%	100.0%

Chi-Square Tests			
	Value	Df	Asymptoc Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	.034	1	.853



شكل 20 يوضح توزع مجموعتي الغفل والمغنزيوم في المرحلة الأساسية حسب CIMT

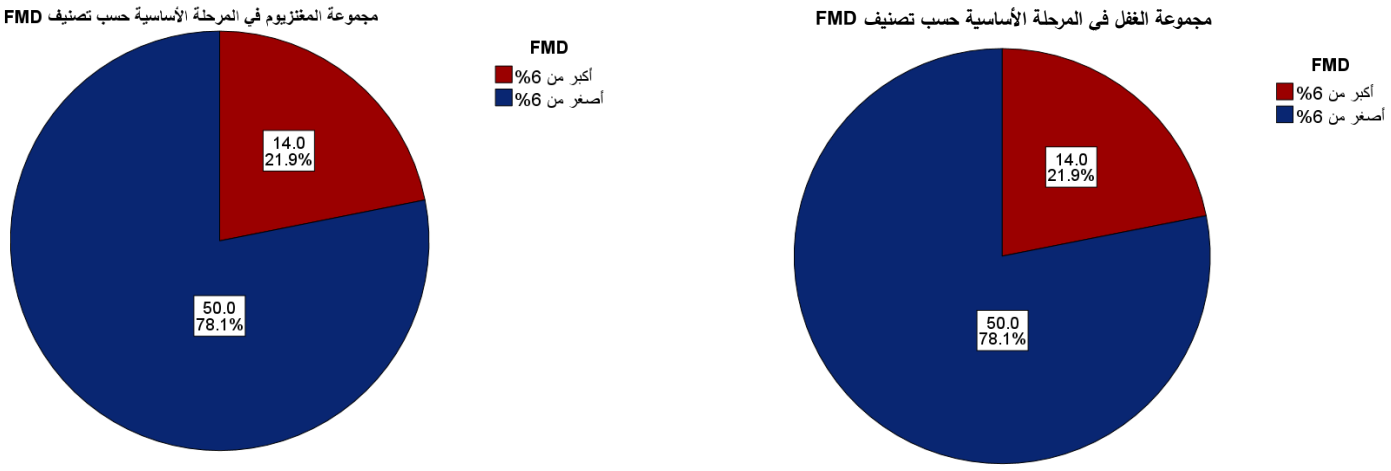
ويبين الجدول(7) والشكل (21) توزع مجموعتي المغنزيوم والغفل حسب قيم FMD في المرحلة الأساسية ولم تظهر فروق إحصائية هامة بين المجموعتين.

جدول7 توزع مجموعتي المغنزيوم والغفل حسب قياسات FMD في المرحلة الأساسية

	أكبر من 6%	أصغرأو تساوي 6%	Total
مجموعة المغنزيوم	14	50	64
	21.9%	78.1%	100.0%
مجموعة الغفل	14	50	64
	21.9%	78.1%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	.000	1	1.000



شكل 21 يوضح توزع مجموعتي الغفل والمغنزيوم في المرحلة الأساسية حسب FMD

3.1.3 دراسة الارتباط بين المغنزيوم ومتغيرات الدراسة: يوضح الجدول رقم(8) أنواع الارتباط واتجاه العلاقة لكل نوع.

جدول 8 أنواع الارتباط واتجاه العلاقة لكل نوع

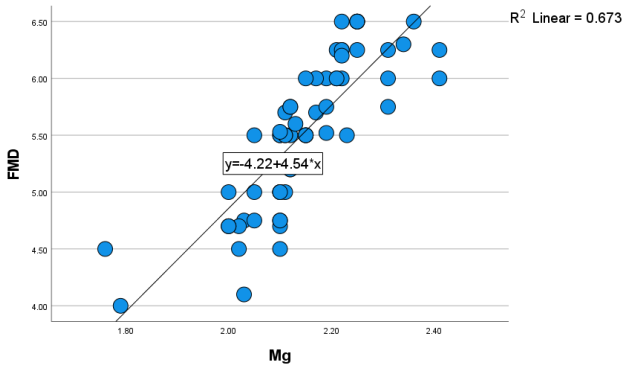
قيمة معامل الارتباط	المعنى
+1	ارتباط طردي تام
(من 0.90 إلى 0.99)	ارتباط طردي قوي جداً
(من 0.70 إلى 0.89)	ارتباط طردي قوي
(من 0.50 إلى 0.69)	ارتباط طردي متوسط
(من 0.30 إلى 0.49)	ارتباط طردي ضعيف
(من 0.01 إلى 0.29)	ارتباط طردي ضعيف جداً
0	لا يوجد ارتباط

ويبين الجدول (9) والشكل دراسة الارتباط بين مستويات المغنزيوم ومتغيرات الدراسة في المرحلة الأساسية ويظهر وجود علاقة إيجابية بين المغنزيوم و FMD وعلاقة سلبية بين المغنزيوم وكل من العمر وSBP وDBP و LDL و CIMT .

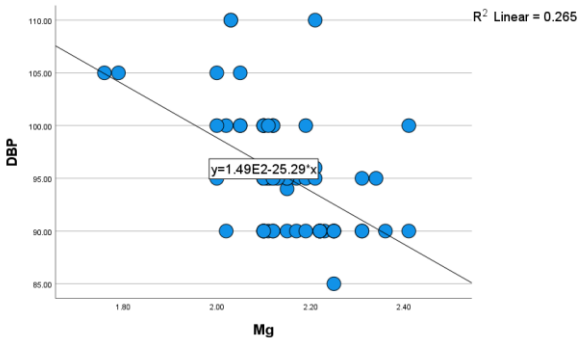
جدول 9 دراسة الارتباط بين مستويات المغنزيوم ومتغيرات الدراسة

المتغير	معامل الارتباط	P-Value
Age	-0.709	0.001
SBP	-0.607	0.001
DBP	-0.534	0.001
CIMT	-0.619	0.001
FMD	0.894	0.001
HDL	0.213	0.09
LDL	-0.64	0.001
MPV	-0.358	0.004
PDW	-0.329	0.008
FIB	-0.349	0.005

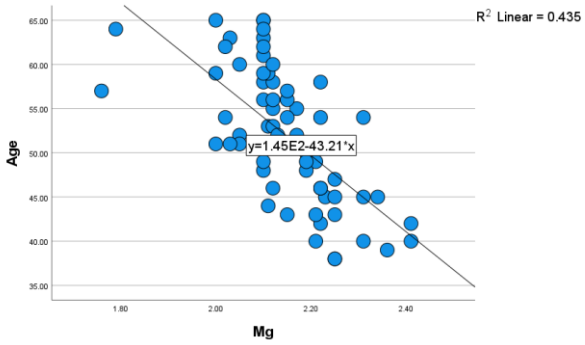
وتبدو علاقات الارتباط بين المغنزيوم ومتغيرات الدراسة واضحة في الأشكال (22 إلى 31)



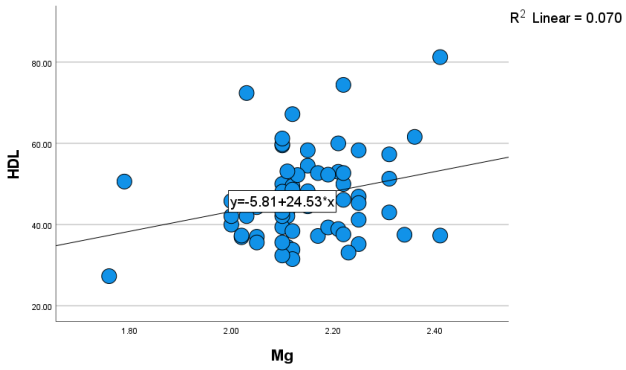
شكل 22 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و FMD



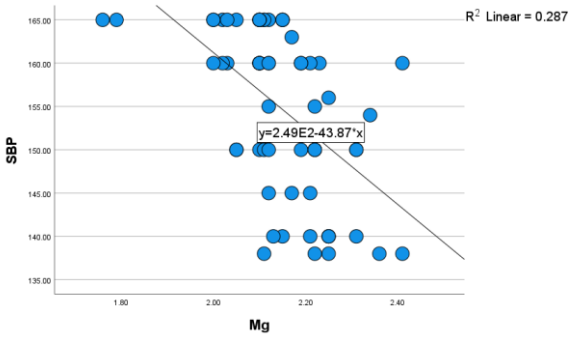
شكل 23 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و DBP



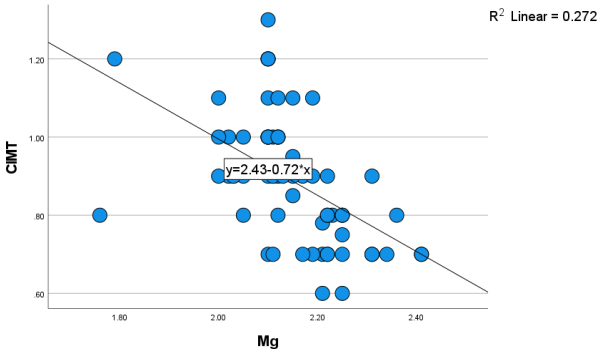
شكل 24 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و العمر



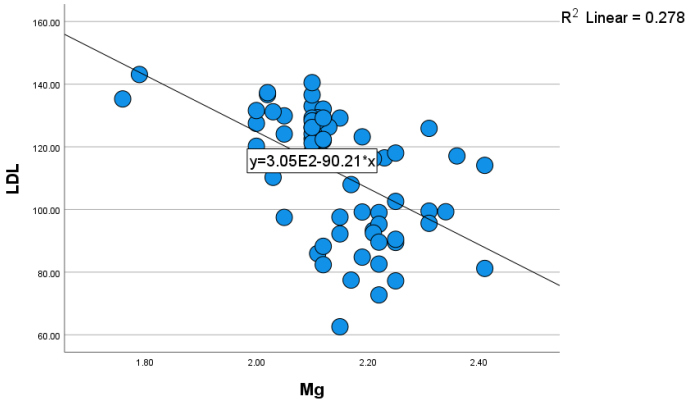
شكل 25 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و HDL



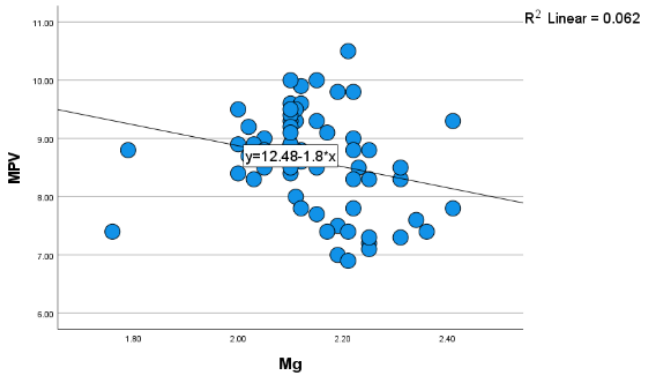
شكل 26 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و SBP



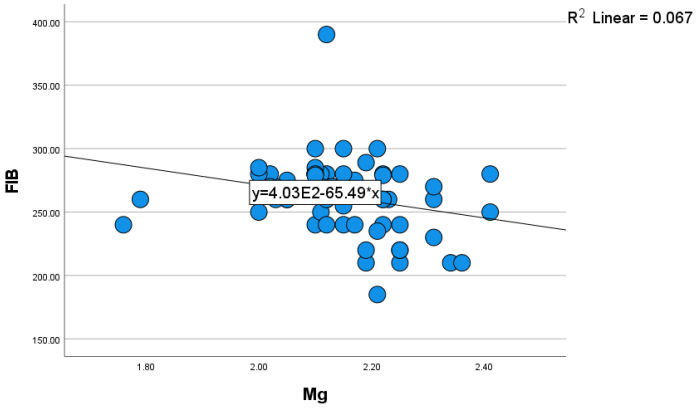
شكل 27 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و CIMT



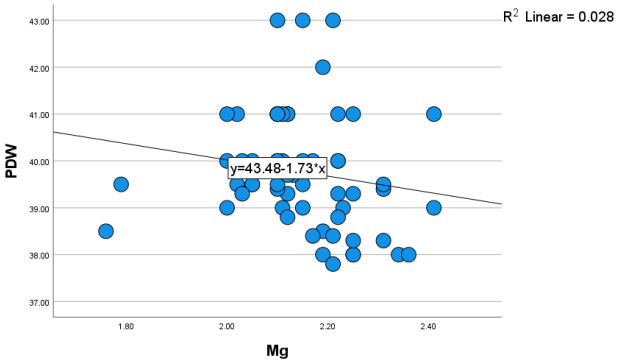
شكل 28 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و LDL



شكل 29 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و MPV



شكل 31 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و FIB



شكل 30 مخطط بياني يظهر العلاقة بين المغنزيوم و PDW

ويبين الجدول(10) المتغيرات الوصفية لمجموعة المغنزيوم في المرحلة النهائية.

جدول10 المتغيرات الوصفية لمجموعة المغنزيوم في المرحلة النهائية

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age (year)	38	65	52.02	7.696
SBP (mmHg)	125	161	149.47	9.935
DBP (mmHg)	81	108	91.95	6.119
CIMT (mm)	.60	1.30	.8739	.15575
FMD (%)	5.60	10.30	8.3789	1.55368
Mg (mg/dl)	2.00	2.74	2.3500	.15132
HDL (mg/dl)	27.3	82.0	46.813	10.8659
LDL (mg/dl)	61.0	143.0	111.387	19.7459
MPV (fL)	6.7	10.4	8.595	.8609
PDW (fL)	35.0	43.0	39.623	1.8984
FIB (mg/dl)	185	380	260.03	29.690

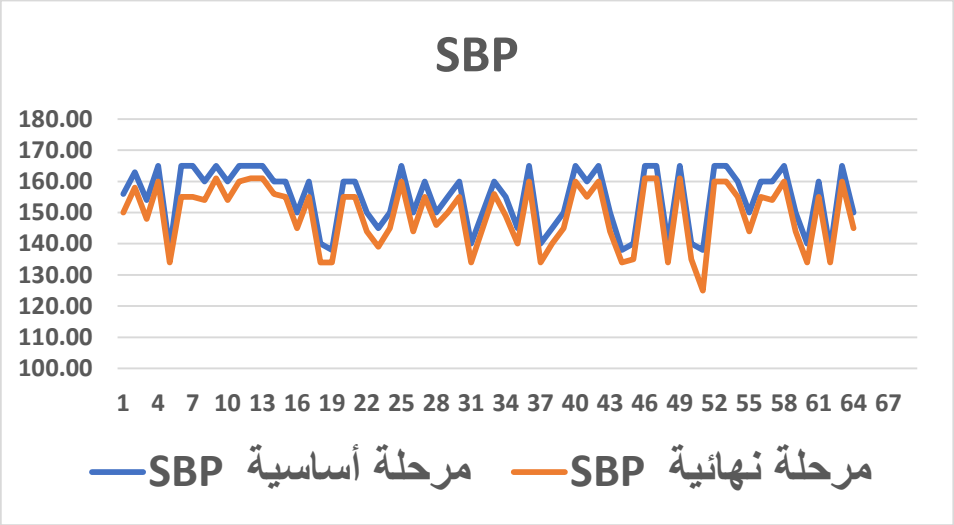
3.1.4 دراسة الفروق بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم:

يبين الجدول (11) وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المرحلة الأساسية والمرحلة النهائية لمجموعة المغنزيوم عند المتغيرات (SBP, DBP, FMD, Mg) حيث أننا استخدمنا اختبار Paired Samples T Test الخاص بالعينات المرتبطة والتي تخضع للتوزع الطبيعي واختبار Wilcoxon Signed Ranks Test للمتغيرات التي لا تخضع للتوزع الطبيعي.

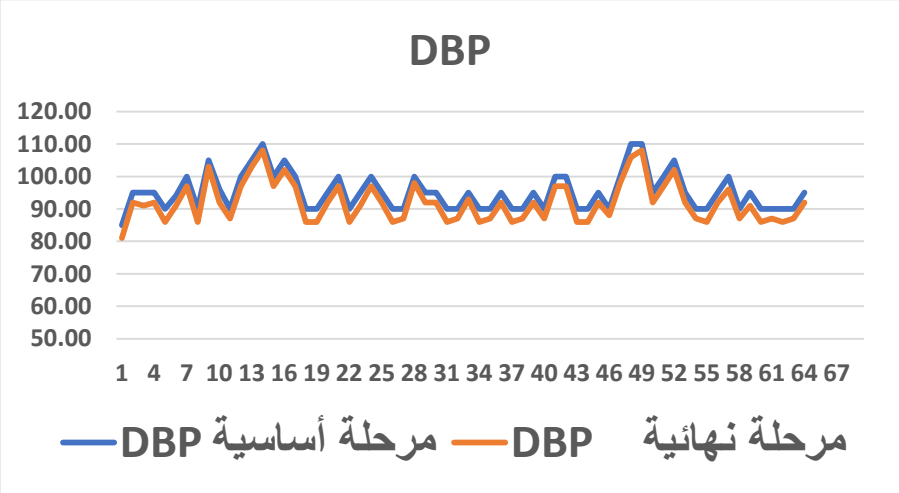
جدول11 الفروق بين المرحلتين لمجموعة المغنزيوم

المتغير	المرحلة الأساسية		المرحلة النهائية		P-Value
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	
	Paired Samples T Test				
HDL	46.83±10.9	45.3	46.81±10.9	44.9	0.942
MPV	8.613±0.85	8.75	8.56±0.86	8.75	0.373
	Wilcoxon Signed Ranks Test				
SBP	154.81±9.62	160	149.47±9.94	154	0.000
DBP	95.16±5.77	95	91.95±6.12	92	0.000
CIMT	0.88±0.16	0.89	0.87±0.10	0.88	0.052
FMD	5.52±0.081	5.5	8.38±1.55	8.51	0.000
Mg	2.15±0.12	2.12	2.35±0.15	2.32	0.000
LDL	111.66±20.10	118.29	111.39±19.75	118	0.053
PDW	39.77±1.21	39.6	39.62±1.9	40	0.372
FIB	261.98±29.82	270	260.03±29.69	266	0.079

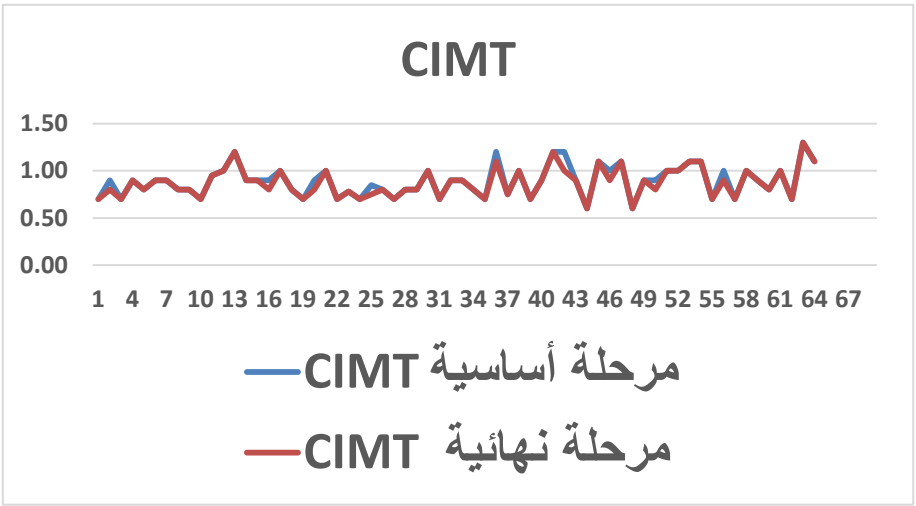
وتبين الأشكال (32,33,34,35,36,37,38,39,40,41) التمثيل البياني للفروق في المتغيرات بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة المغنزيوم.



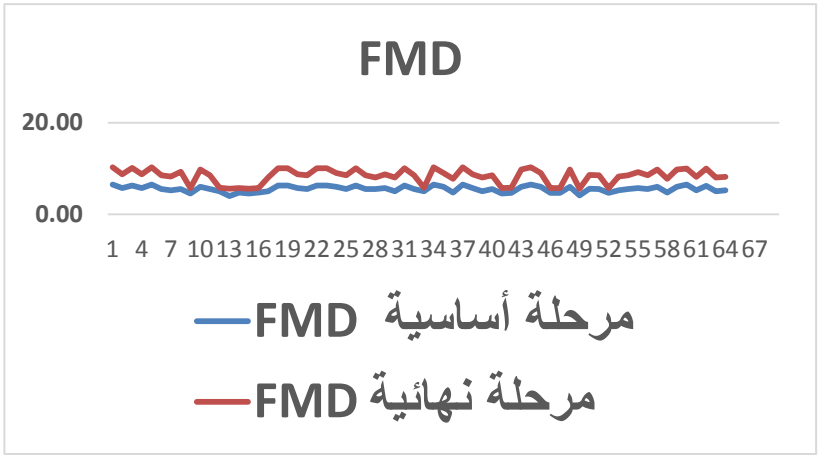
شكل 32 مخطط بياني يظهر الفرق في SBP بين المرحلة الأساسية والمرحلة النهائية لمجموعة المغنزيوم



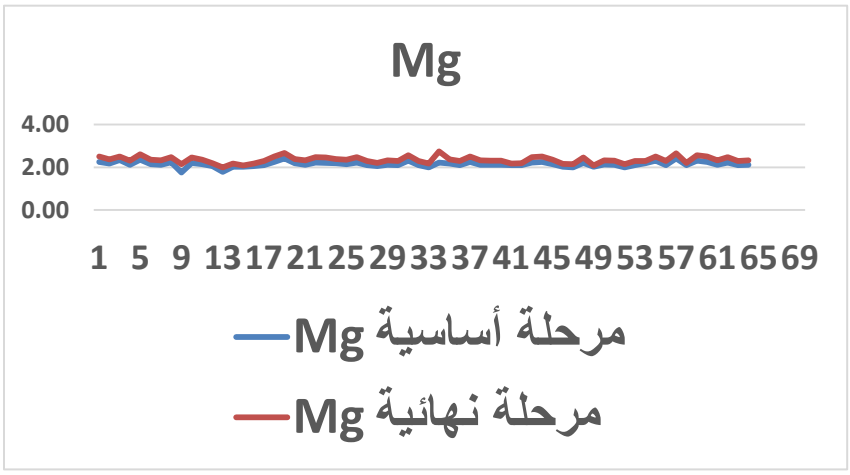
شكل 33 مخطط بياني يظهر الفرق في DBP بين المرحلة الأساسية والمرحلة النهائية لمجموعة المغنزيوم



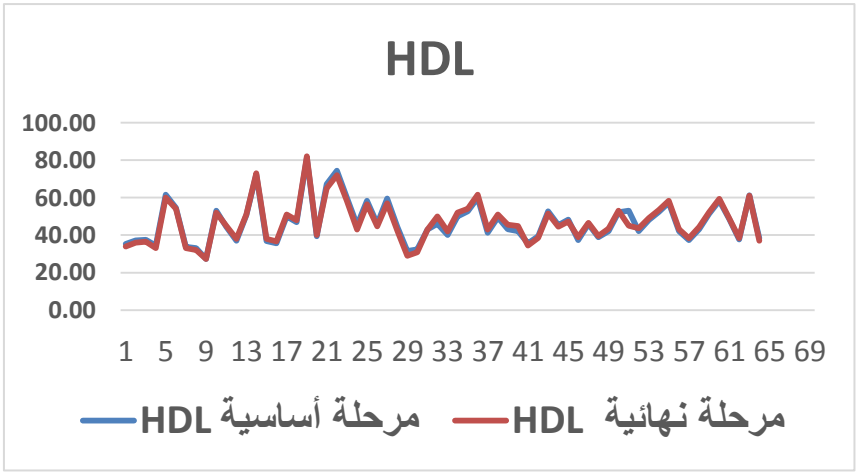
شكل 34 مخطط بياني يظهر الفرق في CIMT بين المرحلة الأساسية والمرحلة النهائية لمجموعة المغنزيوم



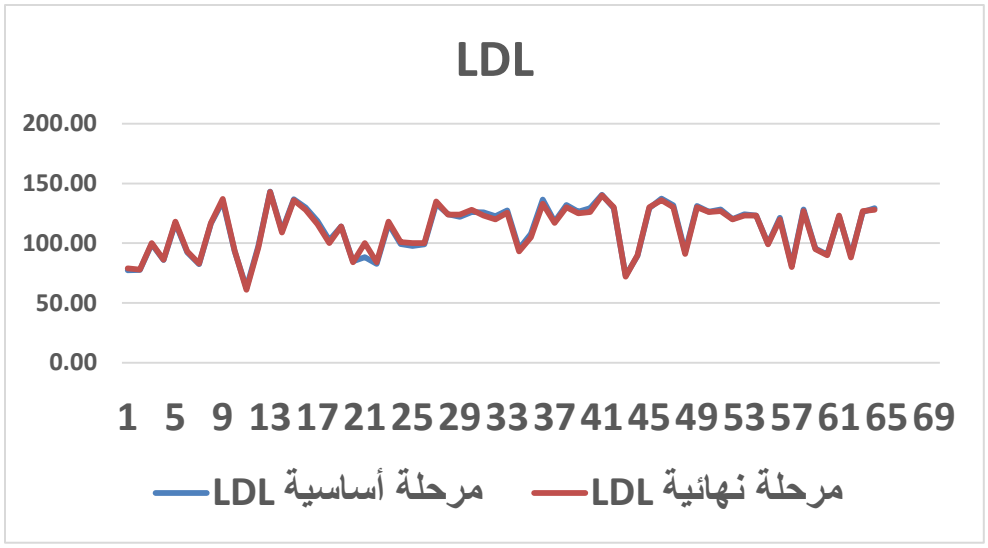
شكل 35 مخطط بياني يظهر الفرق في FMD بين المرحلة الأساسية والمرحلة النهائية لمجموعة المغنزيوم



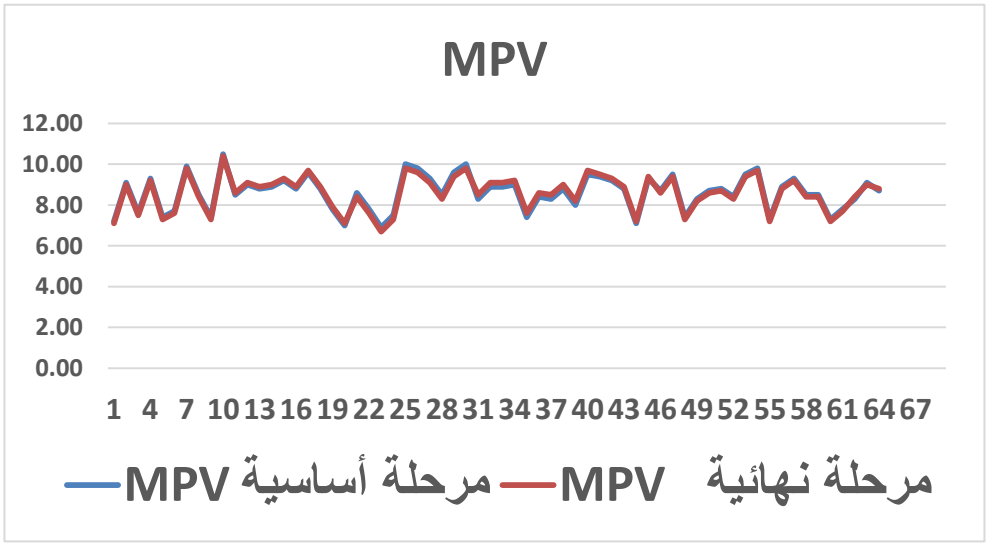
شكل 36 مخطط بياني يظهر الفرق في Mg بين المرحلة الأساسية والمرحلة النهائية لمجموعة المغنزيوم



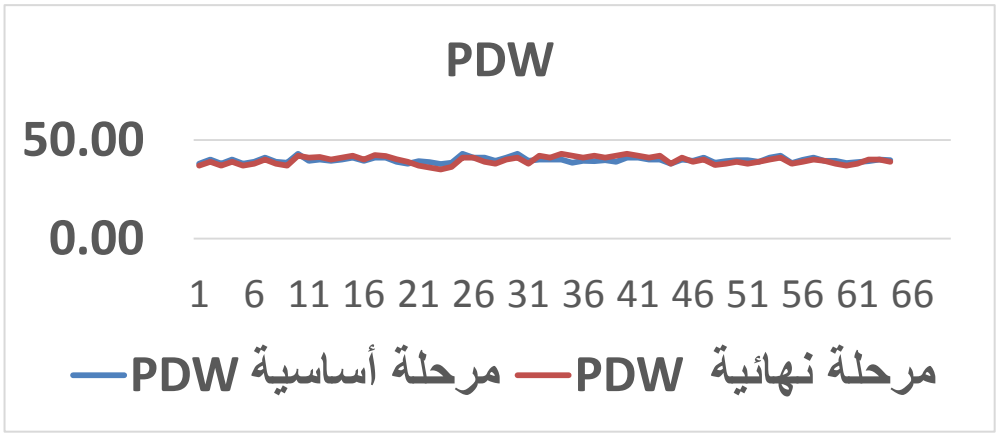
شكل 37 مخطط بياني يظهر الفرق في HDL بين المرحلة الأساسية والمرحلة النهائية لمجموعة المغنزيوم



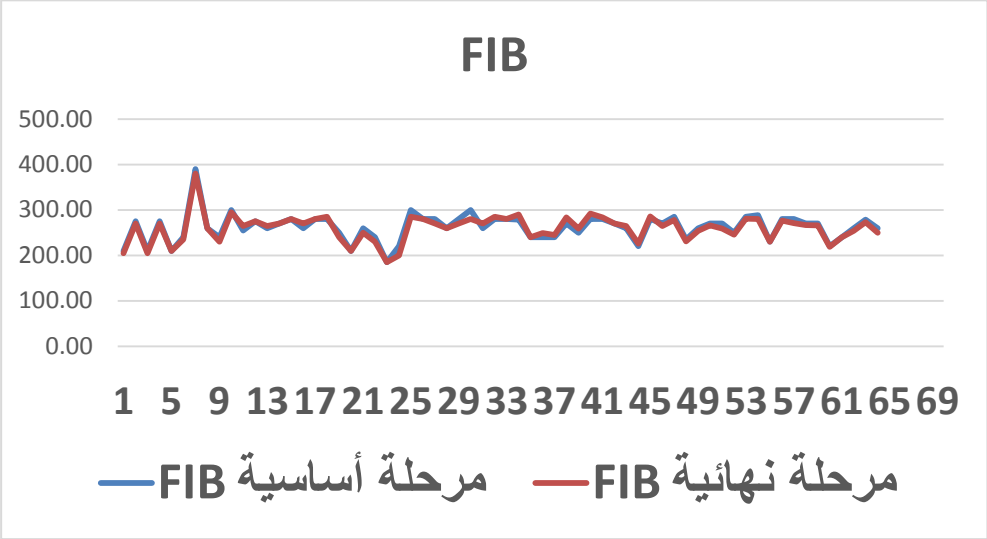
شكل 38 مخطط بياني يظهر الفرق في LDL بين المرحلة الأساسية والمرحلة النهائية لمجموعة المغنزيوم



شكل 39 مخطط بياني يظهر الفرق في MPV بين المرحلة الأساسية والمرحلة النهائية لمجموعة المغنزيوم



شكل 40 مخطط بياني يظهر الفرق في PDW بين المرحلة الأساسية والمرحلة النهائية لمجموعة المغنزيوم



شكل 41 مخطط بياني يظهر الفرق في FIB بين المرحلة الأساسية والمرحلة النهائية لمجموعة المغنزيوم

3.1.5 دراسة الفروق في المتغيرات بين المرحلتين الأساسية والنهائية لمجموعة الغفل :

يبين جدول (12) المتغيرات الوصفية لمجموعة الغفل في المرحلة النهائية.

جدول12 المتغيرات الوصفية لمجموعة الغفل في المرحلة النهائية

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age (year)	38	83	52.61	8.483
SBP (mmHg)	130	170	152.95	9.970
DBP (mmHg)	90	110	94.37	5.409
CIMT (mm)	.60	1.40	.8958	.18195
FMD (%)	4.00	6.90	5.5905	.65997
Mg (mg/dl)	1.95	2.41	2.1364	.10492
HDL (mg/dl)	31.50	81.24	46.5431	9.69292
LDL (mg/dl)	72.74	140.50	117.1430	16.85357
MPV (fL)	6.9	10.5	8.594	.747
PDW (fL)	37.8	43.0	38.773	1.2114
FIB (mg/dl)	185	390	258.84	29.757

يبين الجدول (13) عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المرحلة الأساسية والمرحلة النهائية لمجموعة الغفل حيث أننا استخدمنا اختبار Paired Samples T Test الخاص بالعينات المرتبطة والتي تخضع للتوزع الطبيعي واختبار Wilcoxon Signed Ranks Test للمتغيرات التي لا تخضع للتوزع الطبيعي.

جدول13 الفروق بين المرحلتين لمجموعة الغفل

المتغير	المرحلة الأساسية		المرحلة النهائية		P-Value
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	
	Paired Samples T Test				
HDL	47.66±9.69	45.95	46.54±9.69	45.95	0.9
MPV	8.63±0.55	8.8	8.59±0.74	8.8	0.8
	Wilcoxon Signed Ranks Test				
SBP	153.05±9.84	150	152.95±9.97	150	0.671
DBP	94.36±5.58	95	94.37±5.41	93.5	0.705
CIMT	0.88±0.19	0.9	0. 89±0.18	0.9	0.07
FMD	5.59±0.63	5.565	5.59±0.66	5.525	0.812
Mg	2.14±0.098	2.12	2.15±0.104	2.13	0.052
LDL	116.34±16.85	122.9	117.14±15.65	121.9	0.93
PDW	39.81±1.21	39.6	38.77±0.98	38.8	0.89
FIB	261.84±29.76	270	258.84±29.35	268.7	0.96

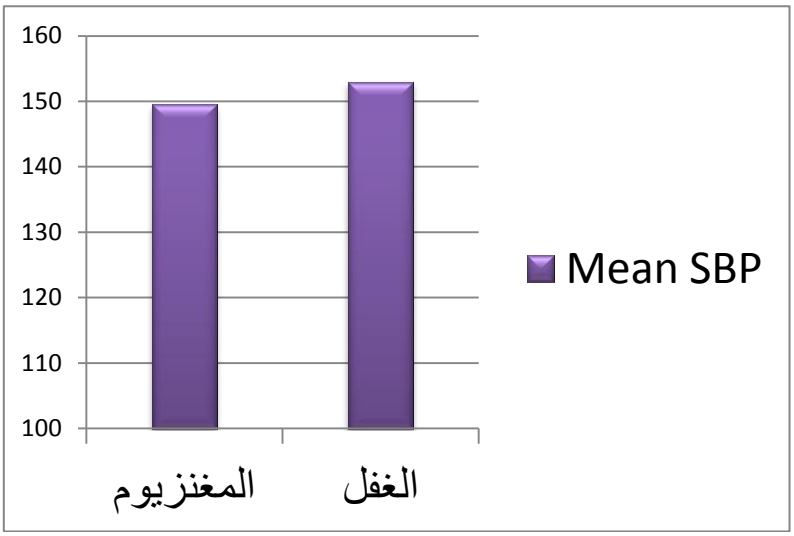
3.1.6 دراسة الفروق بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في المرحلة النهائية:

يبين الجدول (14) وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل في المرحلة النهائية عند المتغيرات (DBP, FMD, SBP) حيث أننا استخدمنا اختبار **Independent Samples T Test** الخاص بالعينات المستقلة والتي تخضع للتوزع الطبيعي واختبار **Mann-Whitney Test** للمتغيرات التي لا تخضع للتوزيع الطبيعي.

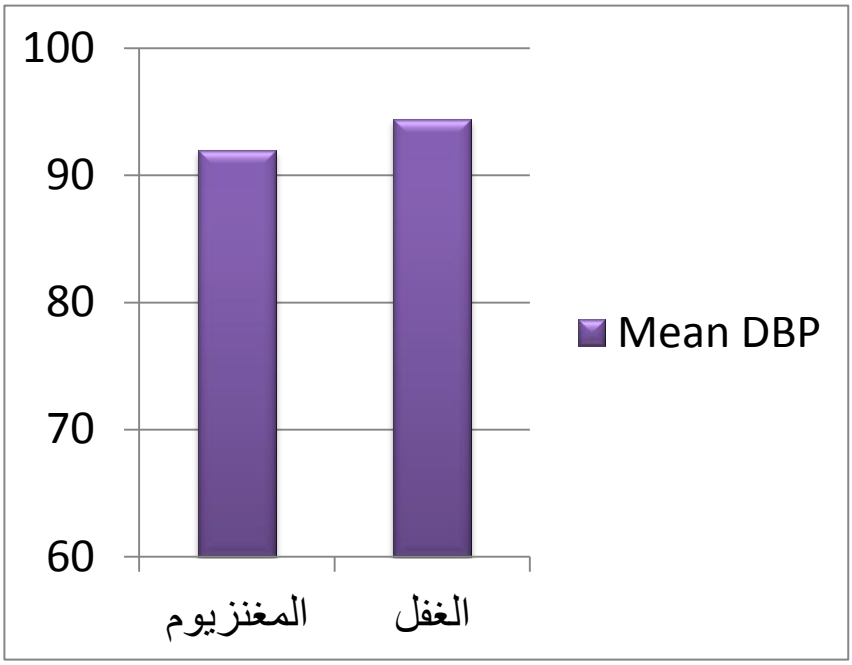
جدول14 الفروق بين المجموعتين في المرحلة النهائية

المتغير	مجموعة المغنزيوم		مجموعة الغفل		P-Value
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	
	Independent Samples T Test				
HDL	46.81±10.9	44.9	47.66±9.69	45.95	0.641
MPV	8.56±0.86	8.75	8.61±0.85	8.8	0.902
	Mann-Whitney Test				
SBP	149.47±9.94	154	152.95±9.97	150	0.048
DBP	91.95±6.12	92	94.37±5.41	93.5	0.026
CIMT	0.87±0.16	0.9	0. 89±0.18	0.9	0.53
FMD	8.38±1.55	8.51	5.59±0.66	5.525	0.000
Mg	2.35±0.15	2.32	2.14±0.104	2.12	0.000
LDL	111.39±19.75	118	116.34±16.85	122.9	0.168
PDW	39.62±1.9	40	39.77±1.21	39.6	0.901
FIB	260.03±29.69	266	261.84±29.76	270	0.772

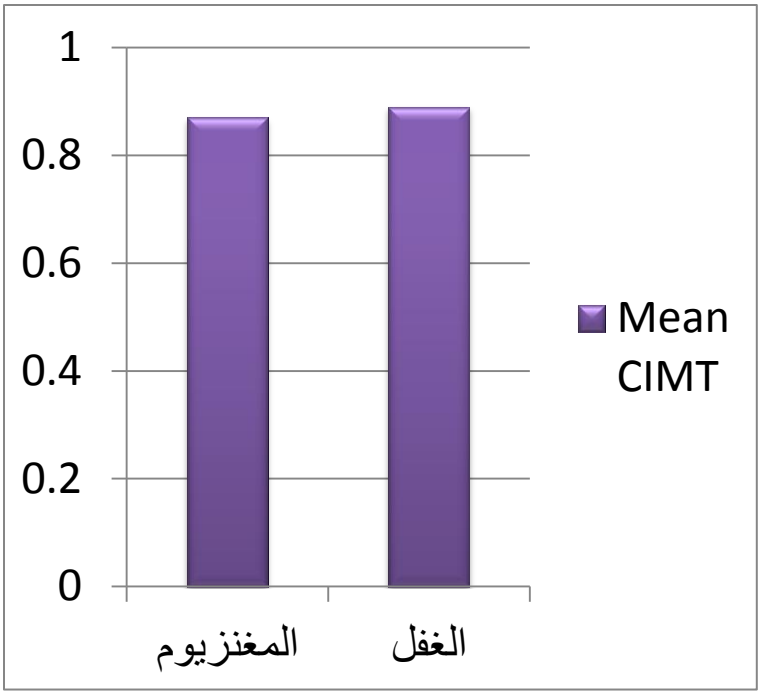
وتبين الأشكال (42,43,44,45,46,47,48,49,50,51) الفرق في متغيرات الدراسة بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل في المرحلة النهائية .



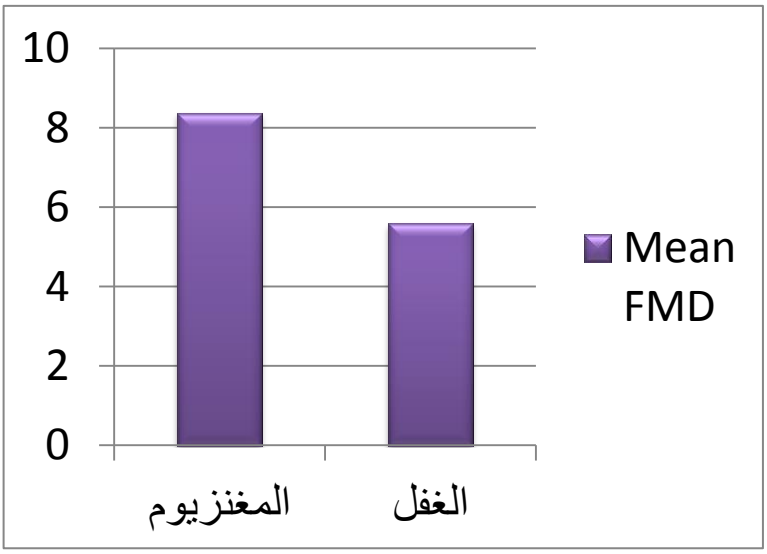
شكل 42 مخطط بياني يظهر الفرق في SBP بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل في المرحلة النهائية



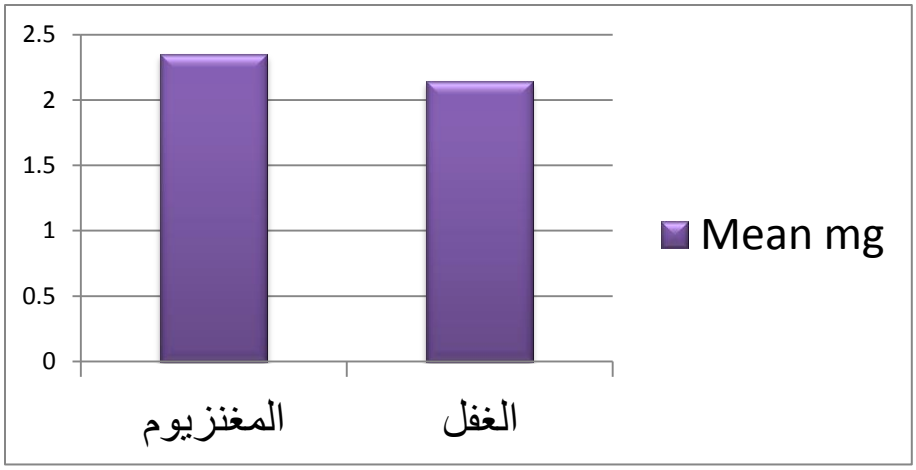
شكل 43 مخطط بياني يظهر الفرق في DBP بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل في المرحلة النهائية



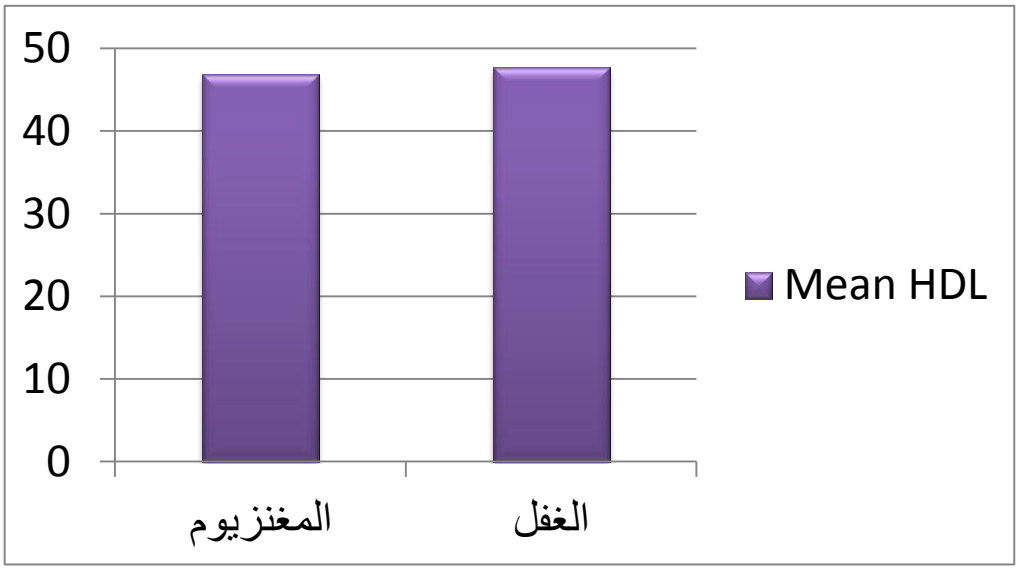
شكل 44 مخطط بياني يظهر الفرق في CIMT بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل في المرحلة النهائية



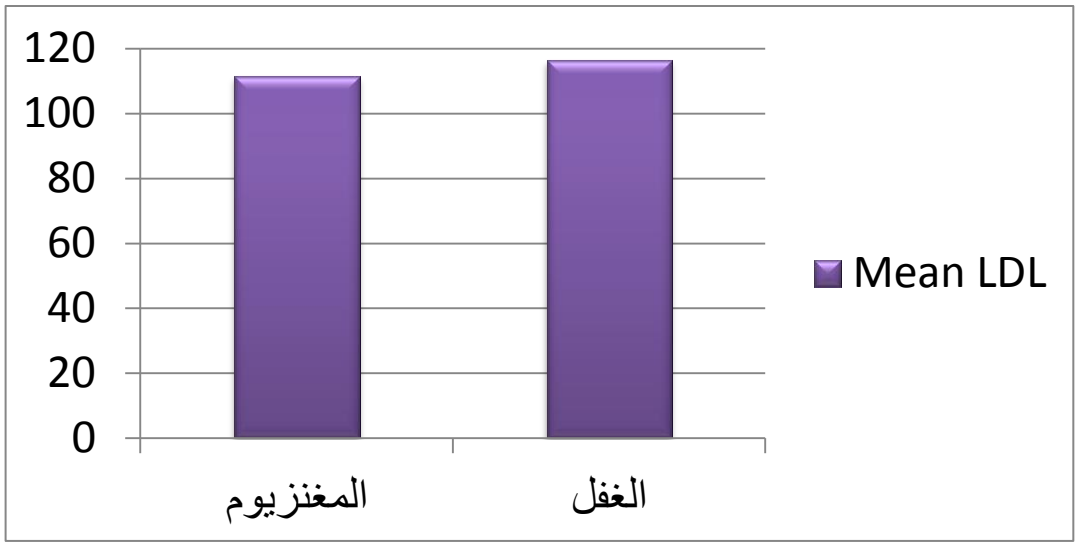
شكل 45 مخطط بياني يظهر الفرق في FMD بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل في المرحلة النهائية



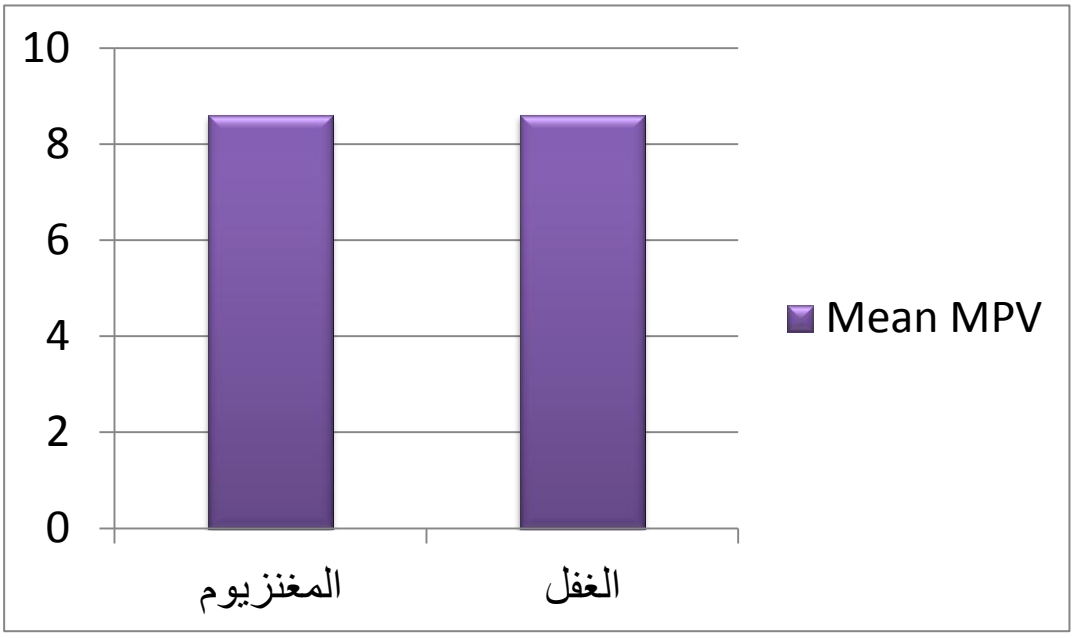
شكل 46 مخطط بياني يظهر الفرق في Mg بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل في المرحلة النهائية



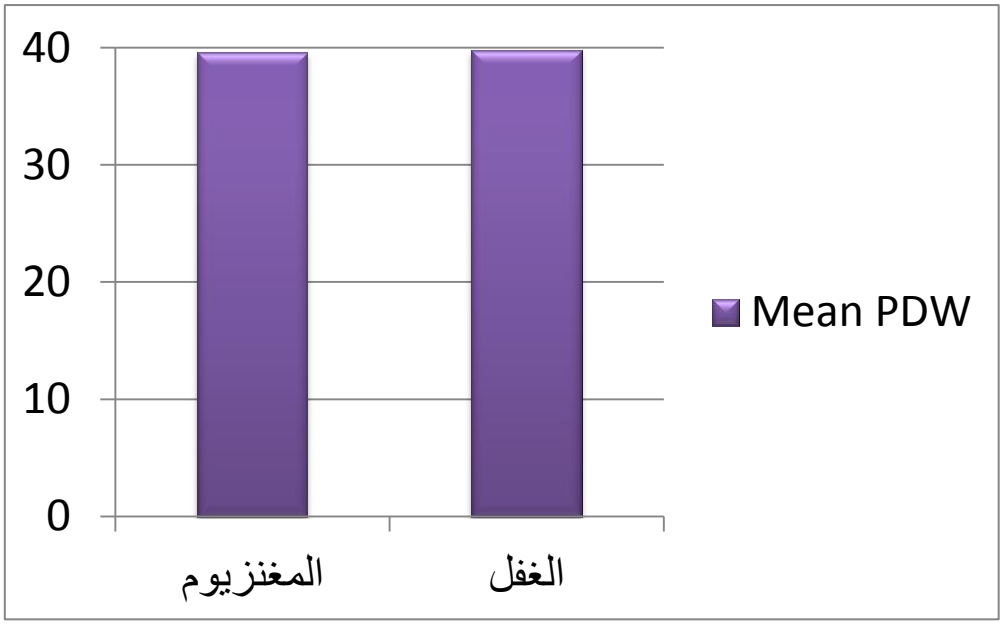
شكل 47 مخطط بياني يظهر الفرق في HDL بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل في المرحلة النهائية



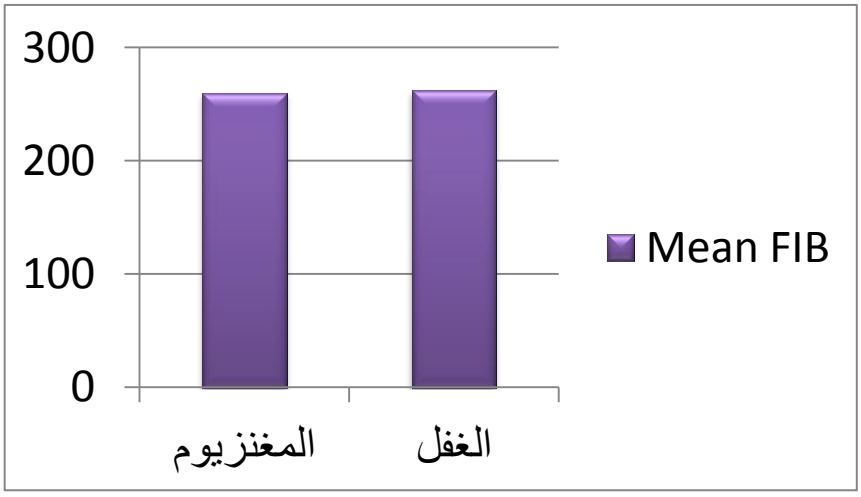
شكل 48 مخطط بياني يظهر الفرق في LDL بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل في المرحلة النهائية



شكل 49 مخطط بياني يظهر الفرق في MPV بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل في المرحلة النهائية



شكل 50 مخطط بياني يظهر الفرق في PDW بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل في المرحلة النهائية



شكل 51 مخطط بياني يظهر الفرق في FIB بين مجموعة المغنزيوم ومجموعة الغفل في المرحلة النهائية

3.1.7 مقارنة نسبة توزع CIMT و FMD لمجموعة المغنزيوم بين المرحلتين الأساسية والنهائية:

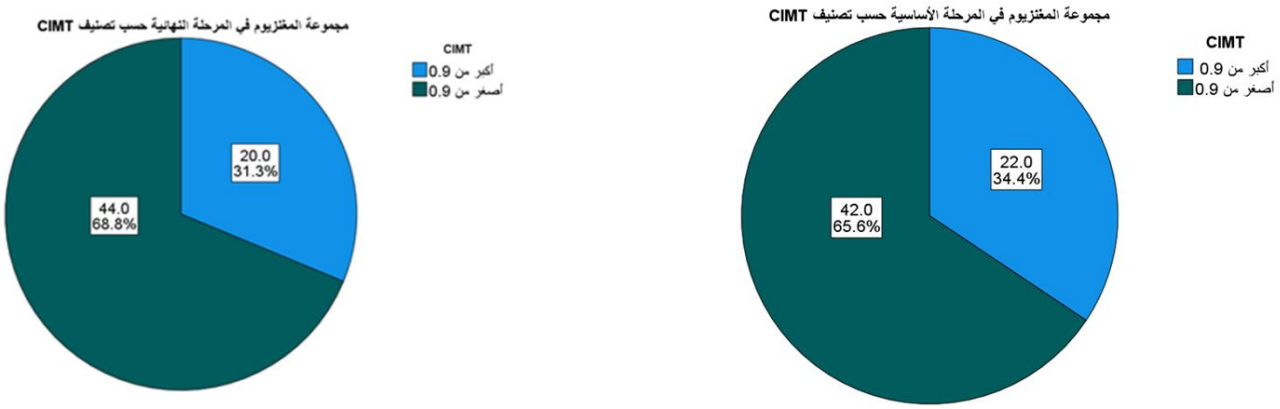
يبين الجدول (15) و الشكل (52) مقارنة نسبة توزع (CIMT) لمجموعة المغنزيوم بين المرحلتين الأساسية والنهائية ولم يظهر فرق إحصائي هام (P=0.707).

جدول15 مقارنة نسبة توزع (CIMT) لمجموعة المغنزيوم بين المرحلتين الأساسية والنهائية

	CIMT		Total
	أكبر من 0.9mm	أصغر أو يساوي 0.9mm	
المرحلة الأساسية	22	42	64
	34.4%	65.6%	100.0%
المرحلة النهائية	20	44	64
	31.3%	68.8%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	.142	1	.707



شكل 52 مقارنة نسبة توزع (CIMT) لمجموعة المغنزيوم بين المرحلتين الأساسية والنهائية

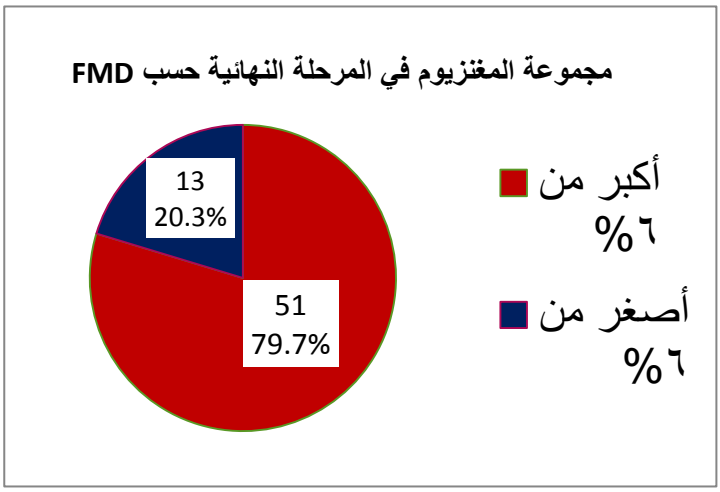
يوضح جدول (16) والشكل (53) مقارنة نسبة توزع (FMD) لمجموعة المغنزيوم بين المرحلتين الأساسية والنهائية وتظهر النتائج وجود فرق إحصائي هام (P=0.00).

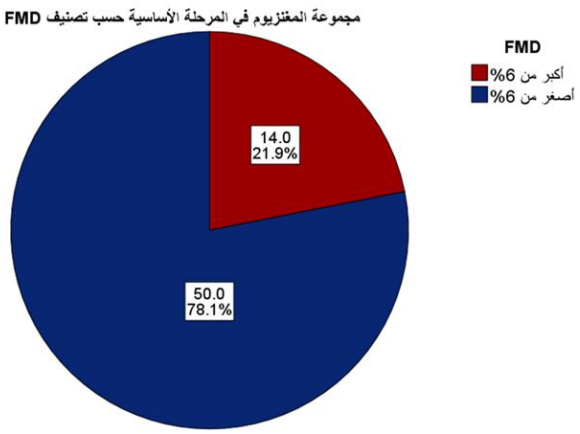
جدول16 مقارنة نسبة توزع (FMD) لمجموعة المغنزيوم بين المرحلتين الأساسية والنهائية

	FMD		Total
	أكبر من 6%	أصغر أو يساوي 6%	
المرحلة الأساسية	14	50	64
	21.9%	78.1%	100.0%
المرحلة النهائية	51	13	64
	79.7%	20.3%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	42.792	1	.000





شكل 53 مقارنة نسبة توزع (FMD) لمجموعة المغنزيوم بين المرحلتين الأساسية والنهائية

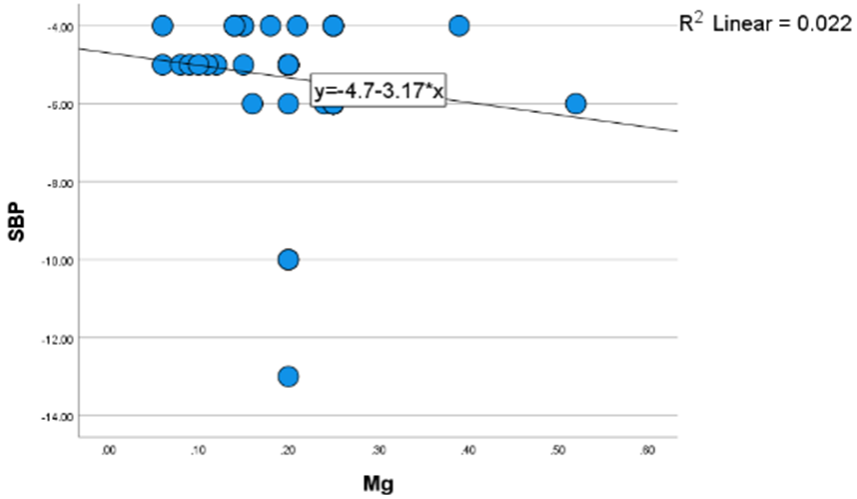
3.1.8 دراسة العلاقة بين الفروق في المغنزيوم ومتغيرات الدراسة في المرحلة النهائية:

ويوضح الجدول (17) دراسة العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم والفرق في متغيرات الدراسة ويظهر وجود علاقة ارتباط إيجابية بين مستويات المغنزيوم مع FMD أي أنه كلما ازداد مقدار التزايد في مستوى المغنزيوم زاد مقدار التزايد في FMD وعلاقة ارتباط سلبية بين المغنزيوم و DBP و SBP أي أنه كلما ازداد مقدار التزايد في مستويات المغنزيوم زاد مقدار التناقص في DBP و SBP.

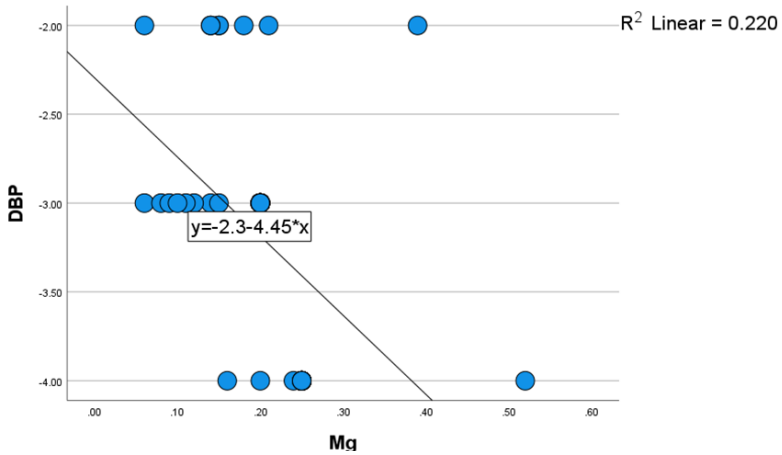
جدول 17 دراسة العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم والفرق في متغيرات الدراسة

المتغير	الفرق في مستويات المغنزيوم	
	معامل الارتباط	P-Value
الفرق فيSBP	-0.391	0.001
الفرق فيDBP	-0.663	0.001
الفرق فيCIMT	0.094	0.461
الفرق فيFMD	0.767	0.000
الفرق فيHDL	-0.174	0.168
الفرق فيLDL	0.128	0.314
الفرق فيMPV	-0.039	0.757
الفرق فيPDW	-0.11	0.388
الفرق فيFIB	0.071	0.579

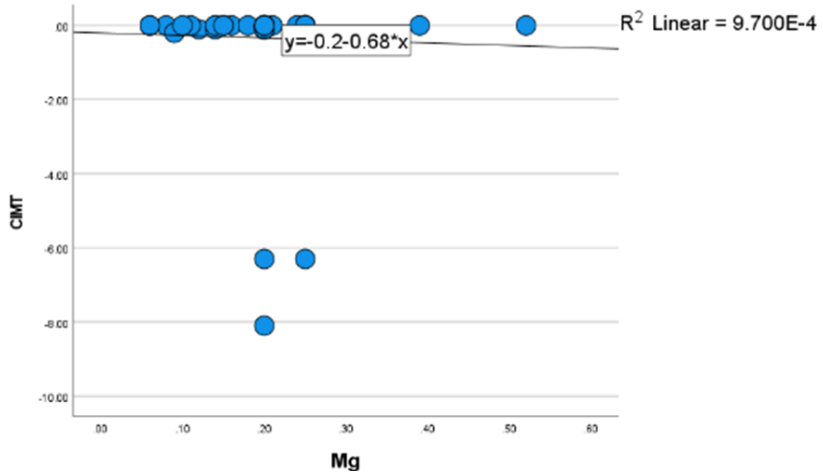
وتبدو علاقات الارتباط بين الفروق في المغنزيوم والفروق في متغيرات الدراسة واضحة في الأشكال (54,55,56,57,58,59,60,61,62).



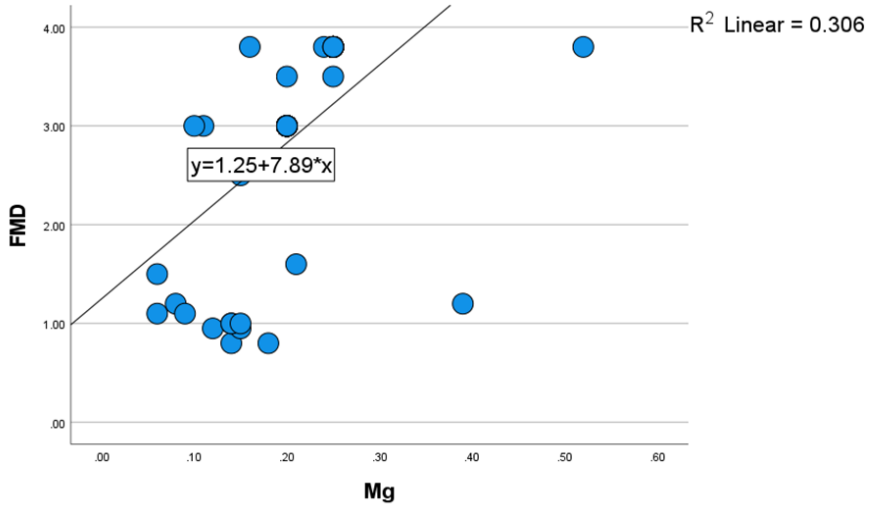
شكل 54 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم والفرق في SBP



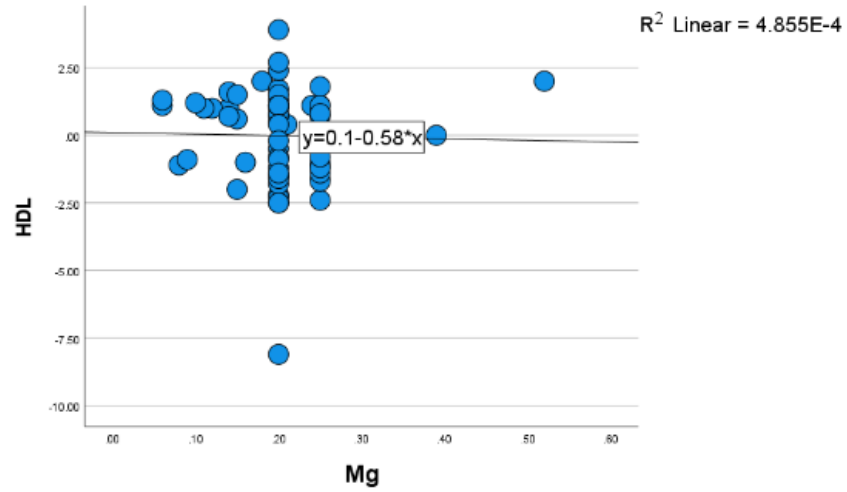
شكل 55 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم والفرق في DBP



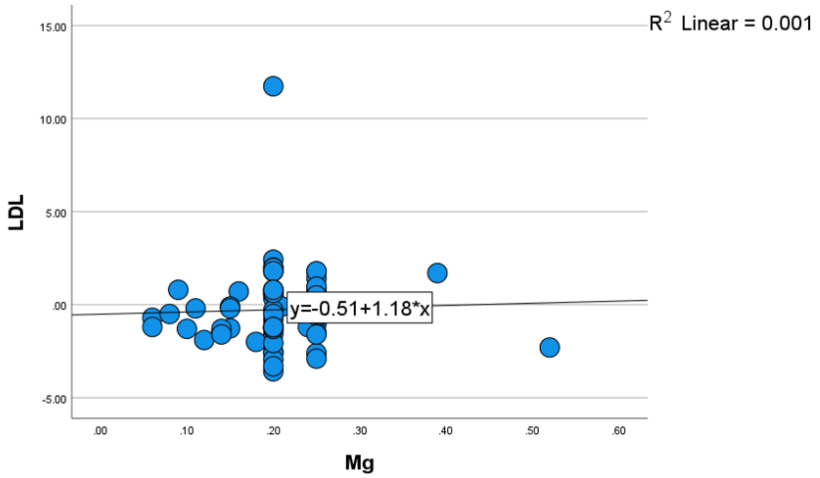
شكل 56 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم والفرق في CIMT



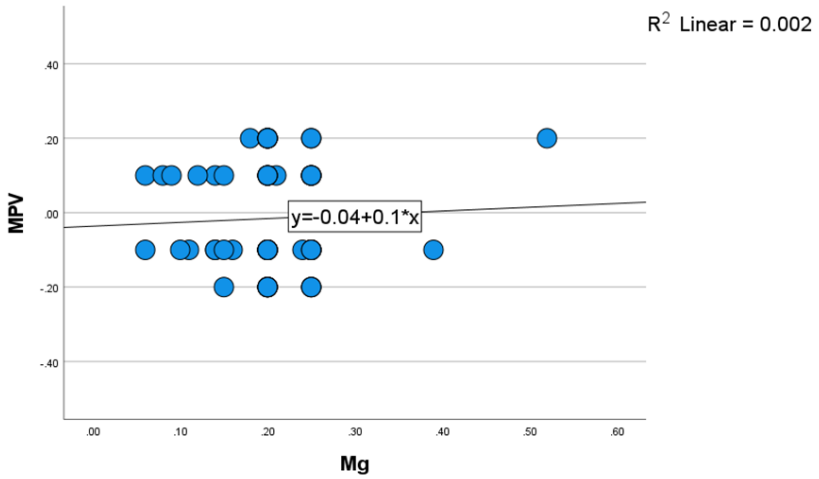
شكل 57 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم والفرق فيFMD



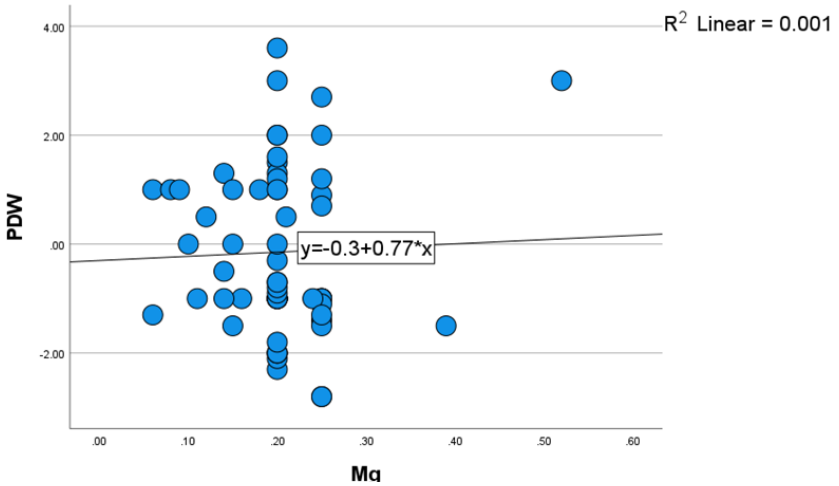
شكل 58 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم والفرق فيHDL



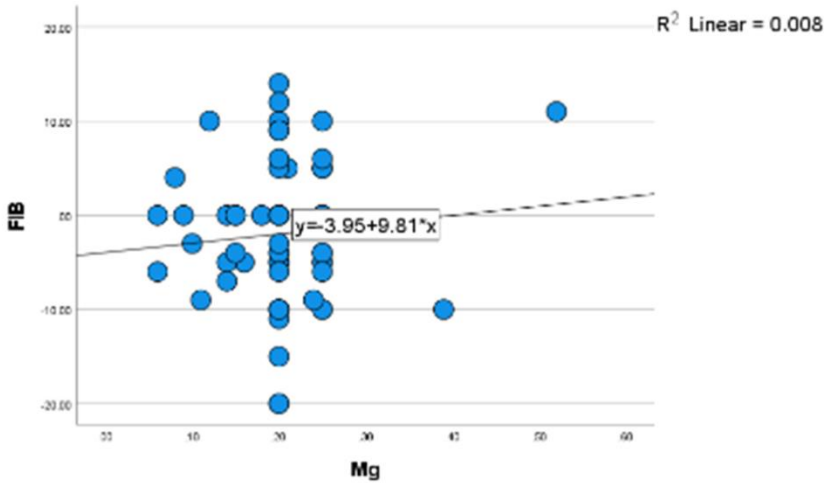
شكل 59 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم والفرق فيLDL



شكل 60 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم والفرق في MPV



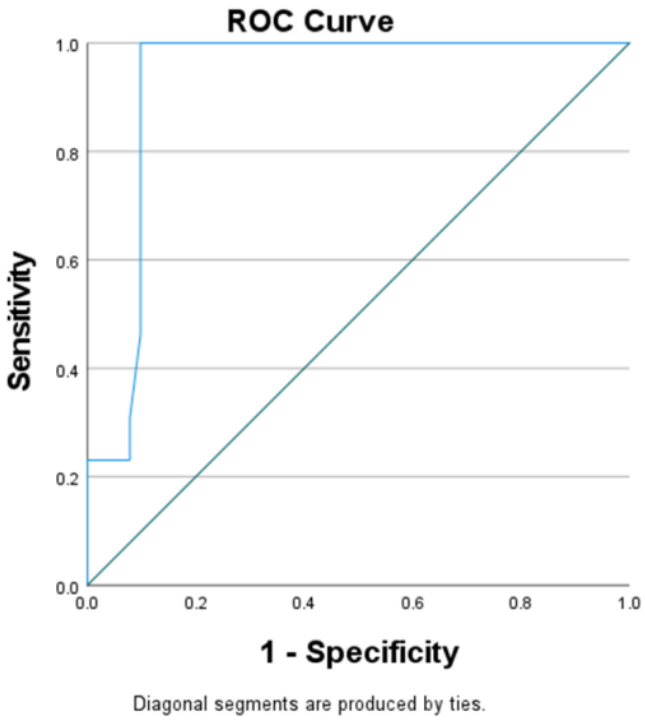
شكل 61 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم والفرق في PDW



شكل 62 مخطط بياني يظهر العلاقة بين الفرق في مستويات المغنزيوم والفرق فيFIB

3.1.9 منحنى ROC للتنبؤ بالتوسع الوعائي حسب تراكيز المغنزيوم النهائية:

تم حساب حساسية ونوعية تركيز المغنزيوم في المصل في المرحلة النهائية للتفريق بين مرضى ارتفاع التوتر الشرياني مع وجود نقص في التوسع الوعائي (FMD أصغر من 6%) والمرضى مع عدم وجود نقص في التوسع الوعائي (FMD أكبر من6%) باستخدام منحنى ROC Curve الذي يظهر الحساسية والنوعية، وقد تبين أن منحني ROC له دلالة معنوية لأن معنوية الاختبار P أصغر من 0.05 كما أنه متوسط الأهمية لأن قيمة المساحة تحت المنحنى 0.928 ولكن يمكن الأخذ بنتائجه وتم اختيار قيمة تركيز مغنزيوم في نهاية الدراسة 2.185mg/dl لأنها تحقق الحساسية والنوعية الأفضل حسب القيم المبينة في الجدول (19) مما يمكن أن نقول أن الأشخاص الذين لديهم قيمة المغنزيوم في نهاية الدراسة تزيد عن 2.185mg/dl لديهم احتمالية أكبر بأن يكونوا محققين للتوسع الوعائي أكبر من 6%.



شكل 63 منحنى ROC لقيم المغنزيوم في نهاية الدراسة والذي يمثل الحساسية ومتمم النوعية حسب وجود أو عدم وجود نقص في التوسع الوعائي

والجدول (18) يوضح المساحة تحت المنحني حسب وجود أو عدم وجود نقص في التوسع الوعائي.

جدول18 المساحة تحت المنحني حسب وجود أو عدم وجود نقص في التوسع الوعائي

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Mg				
Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.928	.033	.000	.863	.993
a. Under the nonparametric assumption				
b. Null hypothesis: true area = 0.5				

ويوضح الجدول (19) الجدول المختصر لقيم الحساسية والنوعية للمغنزيوم حسب وجود أو عدم وجود نقص في التوسع الوعائي.

جدول19 الجدول المختصر لقيم الحساسية والنوعية للمغنزيوم حسب وجود أو عدم وجود نقص في التوسع الوعائي

Test Result Variable(s): Mg		
Positive if Less Than or Equal To[a]	**Sensitivity**	**1 - Specificity**
1.0000	.000	.000
2.0400	.077	.000
2.1350	.231	.078
2.1850	.846	.098
2.1950	1.000	.098
2.2500	1.000	.137
2.3600	1.000	.510
2.3800	1.000	.549
2.4250	1.000	.588
2.4650	1.000	.647
2.4750	1.000	.725
2.4900	1.000	.745
2.5050	1.000	.863
2.5350	1.000	.882
2.5850	1.000	.922
2.6300	1.000	.941
2.6550	1.000	.961
2.7000	1.000	.980
3.7400	1.000	1.000

ويوضح الجدول (20) التقاطع لتوزع المرضى مع وجود أو عدم وجود نقص في التوسع الوعائي حسب إيجابية وسلبية تركيز المغنزيوم النهائي وفق أفضل نقطة قطع.

جدول20 جدول التقاطع لتوزع المرضى مع وجود أو عدم وجود نقص في التوسع الوعائي حسب إيجابية وسلبية تركيز المغنزيوم النهائي وفق أفضل نقطة قطع

المتغير المدروس	المجموعة مع نقص توسع وعائي	المجموعة بدون نقص توسع وعائي	المجموع
Positive(Mg)	11	5	16
Negative(Mg)	2	46	48
المجموع	13	51	64
Cut-off: 2.185			
Sensitivity: 84.6%			
Specificity: 90.2%			
Positive Predictive Value (PPV): 68.75%			
Negative Predictive Value (NPV): 95.83%			
Chi Square P-value: 0.00			

4 الفصل الرابع

المناقشة

ارتفاع التوتر الشرياني HT هو أحد الاضطرابات الأكثر شيوعاً في العالم وآلياته الفيزيولوجية الإمراضية متعددة وقد تزايد العبء العالمي له بسبب طبيعته السريرية الصامتة حيث أظهر مرضى HT شكاوى متنوعة منها التعب العام (83.8 %) والألم الجسدي (73.6%) والصداع (46.9 %) والنزف الأنفي(9.4 %) ، وتشير الدلائل الحديثة إلى استعمال أكثر من 50 نوع من المشاركات الدوائية تضم أكثر من 100 نوع من الأدوية الخافضة للضغط مما جعل مطاوعة المريض أكثر صعوبة [161].

وقد ازداد الانتباه حول أهمية المغنزيوم عندما أظهرت الأبحاث وجود علاقة بين نقص المغنزيوم وبين عدة أمراض في مقدمتها أمراض القلب والأوعية والداء السكري والشقيقة واضطراب الشحوم، وأشارت الدراسات إلى أن نقص المغنيزيوم شائع حيث يعاني 25% من سكان أمريكا من نقص مغنزيوم مزمن وكامن وحسب تقدير المعهد الوطني للصحة فإن 48% من السكان لا يتناولون الحاجة اليومية من وارد المغنزيوم [162] . ولا تزال الأهمية العلاجية له غير واضحة ونتائج الدراسات غير متوافقة لذلك فقد هدف البحث إلى دراسة دور المغنزيوم في دعم وظيفة بطانة الأوعية في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني.

4.1 دراسة العلاقة بين المغنزيوم والتوسع الوعائي FMD:

أظهرت النتائج زيادة قيم FMD في مجموعة المغنزيوم بالمقارنة مع مجموعة الغفل في نهاية الدراسة بفارق هام إحصائياً (P=0.00 , % 5.59±0.66 , 8.38±1.55) كما أظهرت النتائج زيادة قيم FMD في مجموعة المغنزيوم في المرحلة النهائية بالمقارنة مع المرحلة البدئية (P=0.00 , % 5.52±0.08 , 8.38±1.55) بفارق هام إحصائياً وأظهرت علاقة ارتباط ذات دلالة احصائية بين زيادة مغنزيوم المصل وزيادة FMD وذلك في المرحلة النهائية (r =0.76 , P=0.00) .

وتتوافق هذه النتائج مع دراسة Cunha [13] على مرضى ارتفاع التوتر الشرياني فقد وجدت أن إعطاء المغنيزيوم الفموي لمدة 6 أشهر أدى إلى زيادة في FMD في مجموعة المغنيزيوم بمقدار 3.7% ونقص في FMD في مجموعة الغفل كما أنقص المغنزيوم مستويات الضغط الانقباضي والانبساطي بمقدار mmHg (10 و7)على التتالي بفارق هام إحصائياً ووجدت أيضاً علاقة ارتباط إيجابية بين مقدار الزيادة في تراكيز المغنيزيوم داخل خلوي مع مقدار الزيادة في قيم FMD في نهاية الدراسة بفارق هام إحصائياً (P=0.01) .

وكانت النتائج غير متوافقة في دراسة Marques [163] حول تقييم تأثير المغنيزيوم على وظيفة الأوعية الدموية بإجراء تحليل تلوي لتجارب معشاة ذات شاهد Randomized Control Trails (RCTs) حيث لم يكن للمغنيزيوم الفموي تأثير هام على FMD في بعض الدراسات، بينما أدى إلى تحسن كبير في قيم FMD في الدراسات التي شملت مشاركين أعمارهم أكثر من 50 عام وعندما تمّ إعطاء المغنيزيوم لمدة أكثر من 6 أشهر.

وفي دراسة Cunha [15] التي شملت 42 من مرضى ارتفاع التوتر الشرياني تم تقسيمهم حسب مستويات مغنزيوم المصل كانت قيم FMD في المرضى الذين لديهم نقص في مغنيزيوم المصل أقل بالمقارنة مع المرضى الذين ليس لديهم نقص في مستويات مغنزيوم المصل وأظهرت الدراسة وجود ارتباط بين نقص المغنزيوم واضطراب وظيفة البطانة. ويمكن تفسير اختلاف النتائج بين الدراسات باختلاف نوع ومقدار المغنزيوم الذي تم اعطاؤه ففي دراستنا تم إعطاء أكسيد المغنزيوم 250 ملغ بينما تم إعطاء أكسيد أو كلوريد أو chelate المغنزيوم في دراسات أخرى مما قد يؤثر على التوافر الحيوي للمغنزيوم واختلاف مقدار المغنزيوم المعطى يتراوح مابين (240 – 368 – 450 – 600) ملغ بالإضافة إلى اختلاف خصائص المرضى ووظيفة الأوعية وقيم التوسع الوعائي لديهم في المرحلة الأساسية.

وفي دراسات مختلفة حول تأثير المغنزيوم على FMD وجد Byrne [164] أن المغنيزيوم ارتبط مع تحسن FMD في مرضى القلب ولم يتحقق ذلك في الأشخاص الأصحاء وكان هناك علاقة ارتباط سلبية بين FMD و كل من

العمر وشحوم الدم، كما وجد Shechter [165] أن إعطاء المغنزيوم الفموي لمدة 6 أشهر أدى إلى تحسن هام في وظيفة بطانة الشريان العضدي FMD في مجموعة من مرضى الداء الاكليلي وأظهر علاقة بين زيادة في تراكيز المغنزيوم و تحسن وظيفة البطانة، واستنتج lee [166] أن ارتفاع تركيز مغنيزيوم المصل ارتبط مع وظيفة بطانة أفضل في مرضى الداء الكلوي المزمن مع علاقة إيجابية قوية بين تركيز مغنزيوم المصل ونسبة التوسع الوعائي.

وفي النماذج التجريبية على الحيوانات أوضح Dicken [167] وزملاؤه أنه لدى استنبات الخلايا البطانية للخنزير مع الجذور الحرة في أوساط مختلفة التراكيز من المغنزيوم أن الخلايا البطانية التي نمت في أوساط ناقصة المغنزيوم أظهرت أذية بطانية تأكسدية أكبر بالمقارنة مع الخلايا التي نمت في أوساط تحتوي تراكيز كافية من المغنزيوم مما يقترح أن الأذية البطانية التأكسدية تزداد بوجود نقص المغنزيوم.

وبالمقابل لم يتوصل Vermeulen [168] إلى دليل على وجود علاقة بين وارد المغنيزيوم الغذائي مع بنية ووظيفة الأوعية الدموية وذلك بدراسة FMD وCIMT ، وأيضاً في دراسة Joris [169] لم يحسن المغنيزيوم FMD وظيفة البطانة ولم تتغير مستويات الكولسترول في البالغين الذين لديهم زيادة وزن. وقد وجد Qi [170] أن ارتفاع المغنيزيوم في الخلايا البطانية في المخبر أدى الى تحسين وظيفة الخلايا البطانية وإنقاص محتواها من العامل المنخر للأورام TNF-a والانترلوكين IL6 وجزئيات الالتصاق الخلوية الوعائية VCAM والعامل النووي غابا NF-KB .

لقد أظهرت الدراسات السريرية أن هناك درجة من نقص المغنزيوم لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني حيث يميل مرضى ارتفاع الرينين إلى نقص تركيز مغنزيوم المصل مع وجود علاقة عكسية قوية بين تركيز مغنزيوم المصل وفعالية رينين البلاسما بالإضافة إلى وجود أشكال وراثية من ارتفاع الضغط تنتقل عن طريق متقدرات الأم تترافق مع اضطراب خلقي في آليات نقل المغنزيوم وتسبب ضياعه ، ويضاف إلى ذلك وجود ارتباط بين نقص المغنزيوم ونقص مطاوعة الشرايين وبالتالي زيادة حدوث ارتفاع الضغط [144] .

ويفسر دور المغنيزيوم في زيادة التوسع الوعائي FMD بتأثيره على إنتاج NO وهو موسع وعائي قوي داخلي المنشأ ومثبط للتكدس والالتصاق الصفيحي وقد وجد أن الخلايا البطانية التي تم استنباتها في أوساط تحوي تراكيز مرتفعة من المغنيزيوم كان إنتاج NO أعلى بثلاثة أضعاف بالمقارنة مع أوساط ذات تراكيز منخفضة وذلك بسبب تأثير المغنيزيوم على تفعيل إشارة NO وزيادة تراكيز أنزيم اصطناع NO بينما وجد أن نقص المغنزيوم يُعطَل بشكل نوعي تحرر NO من الخلايا البطانية للشريان التاجي عند الكلاب[162] ، كما وجد أن المغنيزيوم يمكن أن يحرض بشكل هام فعالية إنزيم اصطناع NO بوجود تراكيز منخفضة من الكالسيوم وبشكل معاكس فإن المغنزيوم ينقص فعالية الانزيم بوجود تراكيز مرتفعة من الكالسيوم وهكذا فإن التوازن بين المغنيزيوم والكالسيوم يمكن أن يلعب دوراً فيزيولوجياً هاماً في تنظيم فعالية الإنزيم[171].

كما أن المغنزيوم يعدل تحرر البروستاسايكلين PI2 الذي يمتلك تأثير موسع وعائي هام وأظهرت الدراسات أن تسريب سلفات المغنزيوم عند الإنسان أدى إلى زيادة الإطراح البولي لمادة كيتوبروستاغلاندين F1 وهي إحدى نواتج استقلاب PI2 وأن استنبات الخلايا البطانية في أوساط تحتوي تراكيز مرتفعة من المغنزيوم يحرض إفراز PI2 ، وقد أظهرت الفئران التي فقدت تصنيع البروستاسايكلين PI2 ارتفاع في ضغط الدم وتسمك في الطبقة الوسطى والمصلية للشريان الأبهر و أيضاً في الإنسان فإن خلل المورثة المسؤولة عن تصنيعه أدى إلى حدوث ارتفاع ضغط [162].

ويفسر دور المغنزيوم أيضاً في التوسع الوعائي بأن نقص المغنزيوم المزمن يسبب خلل وظيفي في تنظيم الاستجابة المناعية لخلايا البطانة الوعائية وزيادة الإجهاد التأكسدي مما يساهم في إنتاج جزيئات ماقبل التهابية مثل IL16 والعامل المنخر للأورام TNF وجزيئات الالتصاق الخلوي الوعائي VCAM ونقص الفعالية المضادة للأكسدة بإنتاج إنزيمات مثل بيروكسيداز الغلوتاتيون glutathione peroxidase وفوق أكسيد ديسموتاز superoxide dismutase والكاتالاز catalase وتناقص تأثير مضادات أكسدة أخرى هامة مثل الفيتامين C و E والسيلينيوم مما يؤدي إلى حدوث خلل وعائي وظيفي مزمن وتعزيز التقبض الوعائي[161].

وعلى مستوى الآليات الجزيئية التي تفسر العلاقة بين نقص المغنزيوم و وظيفة بطانة الأوعية وجدت أن نقص تراكيز المغنزيوم في الخلايا البطانية يزيد مستويات الانترلوكين−1 ومثبط مفعل البلاسمينوجين وجزيئات الالتصاق الخلوي الوعائي VCAM-1 التي تساهم في زيادة التصاق وحيدات النوى إلى الخلايا البطانية وتحرض بيئة مؤهبة للالتهاب والتخثر وتشكل العصيدة كما أنَ التعرض لتراكيز منخفضة من المغنزيوم في الخلايا البطانية يمكن أن يؤثر على التعبير الجيني ويؤدي إلى حدوث تعديل على مستوى انتساخ عدة جزئيات ويعدل فعالية Proteasome وهي البروتينات التي تتحكم في دورة حياة الخلية وموتها [172,173]. كما أظهرت الدراسات وجود علاقة عكسية قوية بين وارد المغنزيوم وتركيز جزئيات السيليكتين وجزئيات الالتصاق في البلاسما [174] .

ويفسر أيضاً دور المغنيزيوم في تحسين FMD بدوره الداعم لوظيفة البطانة من خلال خصائص المغنيزيوم المضادة للجذور الحرة ووجد أن نقص المغنيزيوم في الخلايا البطانية المستنبتة في المخبر يعزز الأكسدة داخل الخلايا ويزيد الجذور الحرة وبالمقابل فإن إضافة المغنزيوم إلى الخلايا البطانية المعاملة مع الجذور الحرة أدى إلى تثبيط الأكسدة وخفف نقص الغلوتاتيون وهو مضاد أكسدة طبيعي[12,167] .

كما يدعم المغنيزيوم التوسع الوعائي المعتمد على البطانة من خلال دوره في تنظيم فعالية المضخات الشاردية التي تعتمد على إنتاج ATP لأن المغنيزيوم بتراكيز كافية داخل الخلية يُحسن إنتاج ATP وهو عامل مساعد للعديد من التفاعلات الخلوية التي تحدث في المتقدرات mitochondria والتي تمثل الخزان الخلوي الرئيسي لشاردة المغنيزيوم والمسؤول عن إعادة توزيعها داخل الخلية حسب المنبهات الفيزيولوجية وعندما يحدث خلل في استتباب المغنزيوم في المتقدرات يؤثر على إنتاج الطاقة و يعطل إنتاج ATP مما يمكن أن يؤثر على فعالية المضخات الشاردية. وعندما يتواجد المغنيزيوم بتراكيز كافية خارج الخلية فإنه ينقص المقوية الوعائية ويقوي التأثير الموسع للموسعات الوعائية داخلية المنشأ مثل الادينوزين، البوتاسيوم، بعض البروستاغلاندينات والموسعات خارجية المنشأ مثل ايزوبروتيرنول و

نتروبروسيد وتم إيضاح أن نقص التروية القلبية المحرض بالجهد يتثبط بإعطاء المغنيزيوم الوريدي وقد يكون ذلك بسبب نقص تشنج الشريان الإكليلي [165] .

كما استنتجت دراستنا أن القيمة القاطعة Cutoff لتركيز المغنزيوم النهائي في المصل هي 2.185 mg/dl التي تزيد احتمال وجود نقص في التوسع الوعائي لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني أي أن الأشخاص الذين لديهم قيمة مغنزيوم المصل تنقص عن هذه القيمة لديهم احتمالية أكبر لوجود نقص في التوسع الوعائي.

4.2 دراسة العلاقة بين المغنيزيوم و CIMT:

أظهرت النتائج عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في قيم CIMT بين مجموعتي المغنزيوم والغفل وأيضاً لم يؤثر المغنزيوم بشكل هام على CIMT عند مقارنة النتائج بين المرحلتين البدئية والنهائية لمجموعة المغنزيوم ولم تتوافق هذه نتائجنا مع دراسة Cunha [15] التي وجدت أن CIMT كانت أعلى في مرضى HT الذين لديهم نقص مغنزيوم بالمقارنة مع المرضى الذين ليس لديهم نقص مغنزيوم كما وجدت أن هناك علاقة ارتباط عكسية بين مغنيزيوم المصل و CIMT ($p=0.005$ ، $r=-0.4$) .

ولم تتوافق النتائج مع دراسة Cambray [175] حول تأثير المغنيزيوم على الشحوم والتصلب العصيدي والتي وجدت أن قيم CIMT كانت أعلى عندما ترافق ارتفاع الشحوم الثلاثية TG و LDL مع انخفاض المغنيزيوم ولم يتحقق ذلك عند ارتفاع المغنيزيوم واستنتج أن المغنيزيوم يمكن أن يكون له دور في تعديل تأثير الشحوم على التصلب واقترح تقييم مستويات المغنيزيوم إلى جانب الشحوم عند تقييم مخاطر تصلب الشرايين بينما وجدت دراسة cunha [13] على مرضى ارتفاع التوتر الشرياني زيادة CIMT في مجموعة الغفل دون أن تتغير في مجموعة المغنزيوم مع وجود علاقة ارتباط عكسية بين مستويات مغنيزيوم المصل و CIMT .

ويمكن أن يعود سبب اختلاف نتائجنا إلى اختلاف نوع المغنزيوم الذي تم إعطاؤه للمرضى في دراستنا وهو أكسيد المغنيزيوم الذي يمكن أن يحتاج إلى أكثر من 6 أشهر لحدوث تغيرات في بنية جدار الوعاء وقياس CIMT بالإضافة إلى اختلاف قيم CIMT للمشاركين في الدراسة في المرحلة البدئية.

وفي دراسات مختلفة حول تأثير المغنزيوم علىCIMT أشار Mortazavi [176] إلى أن المغنزيوم لم يحسن وظيفة البطانة FMD في مرضى الغسيل الكلوي ولكن أدى إلى انخفاض CIMT من 0.84 إلى 0.76 mm في مجموعة المغنيزيوم بينما ازدادت قيم CIMT في مجموعة الغفل ووجد Mofrad [177] في تحليل راجع لدراسات مضبوطة أن المغنيزيوم يمكن أن يحسن FMD دون التأثير على CIMT .

وفي الدراسات التجريبية على حيوانات التجربة وجد laurant [178] في دراسته حول تأثير نقص المغنيزيوم على ضغط الدم والخصائص الحركية للشريان السباتي عند الجرذان وجود زيادة في ثخانة جدار الشريان السباتي في الجرذان ناقصة المغنيزيوم . كما وجدت دراسة Locatelli [179] أن نقص المغنيزيوم يحرض تراكم الشحوم في الخلايا البطانية التي تم استنباتها في أوساط تحوي تراكيز منخفضة من المغنيزيوم وتم تحديد مستوى

(EDF-1)Endothelial Differetiation-related Factor-1 وهو بروتين داخل خلوي يرتبط مع الكالمودولين Calmodulin ويعدل عدة إنزيمات مرتبطة بالكالسيوم ومنها إنزيم اصطناع NO البطاني(eNOS) ويرتبط بعوامل انتساخ في النواة كما تم تحديد مستوى(PPAR) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor وهو مستقبل نووي له دور في انتساخ عدة جينات للحموض الشحمية واستقلاب الطاقة وينظم إنتاج سيتوكينات وعمليات التكاثر والهجرة ونمو الأوعية في الخلايا البطانية واستنتجت الدراسة أن نقص المغنيزيوم أدى إلى تراكم الجذور الحرة ROS وترسب الشحوم بتحريض EDF-1 وPPAR وهي البروتينات التي تلعب دوراً حيوياً هاماً في تنظيم فعالية الخلايا البطانية، وتعديلها يؤدي إلى تغير في تكون الشحوم وترسبها في الخلايا البطانية الإنسانية المستنبتة في تراكيز منخفضة من المغنيزيوم وإن زيادة الشحوم داخل خلوية يمكن أن تفسر كرد فعل من الخلايا البطانية للتكيف

مع نقص المغنيزيوم. ووجد Adrian [180] أن نقص المغنزيوم عند الجرذان أدى إلى نقص الاسترخاء المعتمد على البطانة في الشريان الأبهر بالإضافة إلى زيادة ثخانة جدار الأبهر ونقص معدل الايلاستين إلى الكولاجين مع وجود ارتفاع في الضغط الانقباضي.

ويمكن تفسير دور المغنزيوم في إنقاص CIMT بأن نقص المغنزيوم يؤدي إلى تغير في نمو الخلايا وزيادة ترسب الكولاجين وزيادة الالتهاب والأكسدة التي تساهم في حدوث تغيرات بنيوية وعائية مثل نقص قطر اللمعة وزيادة معدل نمو الطبقة المتوسطة بالنسبة إلى اللمعة بالإضافة إلى أن نقص المغنزيوم يساهم في تعزيز أكسدة الشحوم وزيادة السيتوكينات الالتهابية [148] كما أن المغنزيوم له دور في تنظيم الكولاجين والإيلاستين ونمو الخلايا العضلية الملس الوعائية والتي تساهم في بنية جدار الشريان وتتحكم بقساوته وإن دور المغنيزيوم في معاكسة الكالسيوم يمكن أن يحمي الألياف المرنة من اندخال الكالسيوم ويلعب دوراً هاماً في المحافظة على مرونة الأوعية ، بالإضافة إلى أن المغنزيوم يحمي من تكلسات الشرايين من خلال ارتباطه مع الفوسفات وتثبيط نمو بلورات فوسفات الكالسيوم في الدوران وترسبها في الأوعية وله دور في تنظيم فعالية هرمون جارات الدرق للكالسيوم والفوسفور[15,176] .

وإن نقص المغنزيوم خارج الخلية يمكن أن يؤدي إلى تطور نمط ظاهري في الخلايا البطانية المزروعة يساعد على حدوث تصلب الشرايين من خلال التأثير على RNA الخلايا البطانية وتحريض إنتاج الكاتيكولامينات وزيادة حدوث التصلب[12].

وأوضح Laurant [178] في دراسته أن نقص المغنزيوم عند الجرذان يؤثرعلى نمو جدار الشريان ويسبب فرط تصنع وتكاثر في الخلايا البطانية والخلايا العضلية الملساء مع حدوث ارتشاح التهابي وتكلسات ويحرض نقص المغنزيوم على زيادة إنتاج عوامل التهابية وحدوث تحول وراثي mitogenic في خلايا البطانة بالإضافة إلى أن زيادة الكالسيوم والغليسيريدات الثلاثية المحرضة بنقص المغنزيوم يمكن أن تساهم بزيادة سماكة CIMT ونقص قطر

اللمعة عند الجرذان ويترافق نقص المغنزيوم خارج خلوي مع زيادة الكالسيوم في الأوعية الدموية وزيادة المقوية الوعائية ، وتم إيضاح وجود علاقة إيجابية بين CIMT وتركيز الكالسيوم في البلاسما [178].

4.3 دراسة العلاقة بين المغنزيوم والضغط الانقباضي والانبساطي:

أظهرت الدراسة على عينة من مرضى ارتفاع التوتر الشرياني أن متوسط الضغط الانقباضي في مجموعة المرضى الذين تم إعطاؤهم المغنيزيوم كان في المرحلة النهائية أدنى بالمقارنة مع المرضى الذين تم إعطاؤهم الدواء الغفل بفارق هام احصائياً (P=0.04 , 9.97 ±152.95 mmHg , 9.94 ±149.47) وكذلك متوسط الضغط الانبساطي (P=0.02 , 5.41 ±94.37 mmHg , 6.12 ±91.95) وأظهرت النتائج أن إعطاء المغنيزيوم الفموي لمدة 6 أشهر أدى إلى نقص مستويات الضغط الانقباضي في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني بفارق هام احصائياً (P=0.00 , 9.62 ±154.81mmHg , 9.94 ±149.47) وأيضاً في مستويات الضغط الانبساطي (P=0.00 , 5.77±95.16mmHg , 6.12 ±91.95) كما أظهرت النتائج أيضاً وجود علاقة ارتباط سلبية بين الفرق في تركيز المغنزيوم في المصل والفرق في الضغط الانبساطي (r = - 0.66 , P = 0.001) وتتوافق هذه النتائج مع دراسة Rosanoff [181] التحليلية الراجعة التي شملت 49 دراسة سريرية تجريبية ووجدت أن إعطاء المغنزيوم بمقدار 240 mg يومياً أدى إلى انخفاض الضغط في المرضى المعالجين الذين كان ضغطهم غير مضبوط ، وفي دراسة تحليلية راجعة قام بها Xi zhang [14] وشملت 34 دراسة عشوائية ثنائية التعمية مضبوطة بالغفل و 2028 مشارك وجد أن إعطاء المغنيزيوم بمقدار 368 mg في اليوم مدة 3 أشهر أدى إلى نقص هام احصائياً بمقدار mmHg (2.0 و1.78) في الضغط الانقباضي والانبساطي على التتالي وترافقت التأثيرات الخافضة للضغط للمغنزيوم مع ارتفاع مستويات مغنزيوم المصل مما اقترح تأثير سببي للمغنزيوم خافض للضغط يعود إلى دور المغنيزيوم في تثبيط التقبض الوعائي المحرض بارتفاع تركيز الكالسيوم داخل الخلية وارتباط التراكيز المرتفعة من المغنيزيوم خارج الخلية مع تحسن في جريان الدم ونقص في المقاومة الوعائية ودوره كعامل مساعد

للأنزيمات التي تتداخل في سبل تنبيغ الإشارة signal transduction pathways المسؤولة عن التقلص العضلي.

كما أوضح Jee [182] في دراسته التحليلية الراجعة التي شملت 20 دراسة عشوائية وجود نقص في الضغط معتمد على المقدار المتناول من المغنيزيوم dose–dependent ووجد أن زيادة 0.1 mmol/L في تركيز مغنيزيوم المصل ترافقت مع نقص 2.26 mmHg في الضغط الانبساطي، وكذلك Kass [183] في دراسة تحليلية راجعة شملت 23 دراسة تجريبية و 1173 مشارك من مرضى ارتفاع التوتر الشرياني أظهر نقص هام إحصائياً بمقدار mmHg (3–2 و4–3) في الضغط الانقباضي والانبساطي على التتالي عند إعطاء المغنيزيوم بمقدار 410 mg في اليوم مدة 11 أسبوع .

وفي دراسة Cunha [15] التي شملت 42 من مرضى ارتفاع التوتر الشرياني تم تقسيمهم حسب مستويات مغنيزيوم المصل وأظهرت أن مستويات الضغط الانقباضي والانبساطي كانت أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة مرضى ارتفاع التوتر الشرياني الذين كان لديهم نقص في مستوى مغنزيوم المصل بالمقارنة مع مجموعة المرضى الذين لديهم مستويات مغنزيوم المصل طبيعية وتم إيضاح علاقة ارتباط بين نقص مغنزيوم المصل وارتفاع مستويات الضغط في المرضى مما دفع إلى طرح تساؤل حول طبيعة العلاقة بين المغنزيوم والأوعية الدموية وضغط الدم وفيما لو كان ارتفاع التوتر الشرياني يحدث بشكل مباشر نتيجة نقص المغنزيوم Hypomagnesemia أو هو نتيجة للتغيرات الوعائية الحادثة كرد فعل لنقص المغنزيوم. وفي دراسة قام بها Kawano [184] على 60 مريض ارتفاع توتر شرياني تم إعطاؤهم أوكسيد المغنيزيوم 480 mg في اليوم لمدة 8 أسابيع واستنتجت أن المغنزيوم يخفض ضغط الدم في مرضى ارتفاع التوتر HT بمقدار mmHg (3.7 و2) للضغط الانقباضي والانبساطي على التتالي وكان تأثيره أكبر لدى المرضى الذين كان لديهم أرقام الضغط أعلى ودعمت الدراسة زيادة وارد المغنيزيوم في تدبير المرضى .

وفي دراسة قام بها Hatzistavre [185] على 48 مريض ارتفاع ضغط تم إعطاء 24 منهم 600 ملغ مغنيزيوم بشكل يومي واستنتجت الدراسة أن المغنيزيوم ترافق مع نقص صغير ولكن هام وثابت في الضغط الانقباضي (من 146.7 إلى 141.7) والضغط الانبساطي (91.5 إلى 88.7) mmHg بالمقارنة مع مجموعة الشاهد وترافق ذلك مع ازدياد في مستوى مغنيزيوم المصل . وفي دراسة قام بها Kisters [186] وزملاؤه على 18 مريض ارتفاع ضغط مقابل 35 شاهد استنتج أن إعطاء المغنزيوم أدى الى انخفاض في متوسط الضغط الانقباضي من (8.5 ± 147.6) إلى (4.6 ± 137.2) وفي متوسط الضغط الانبساطي من (4.4 ± 87.2) إلى (3.4± 83.8) بفارق هام إحصائياً.

ويمكن تفسير اختلاف مقدار الانخفاض في مستويات الضغط الانقباضي والانبساطي بين الدراسات إلى اختلاف طريقة تصميم الدراسة واختلاف نوع المغنيزيوم الذي تم إعطاؤه مما يمكن أن يؤثر على توافره الحيوي وكذلك المقدار المعطى ومدة إعطائه بالإضافة إلى اختلاف درجة ارتفاع ضغط الدم لدى المرضى المشاركين في المرحلة البدئية للدراسة.

وفي الدراسات التجريبية على الحيوانات دراسة Shrivastava [187] التي تم فيها تحريض ارتفاع ضغط الدم عند الجرذان بإعطاء كلور الكادميوم مدة 4 أسابيع وأظهرت الجرذان ارتفاع هام في الضغط الانقباضي والانبساطي ونقص في غلوتاتيون كاتالاز بسبب أذية العضلة القلبية وعندما تم إعطاء المغنيزيوم فموياً للجرذان فإنه أدى إلى تخفيف ارتفاع الضغط وإنقاص السمية القلبية المحرضة بالكادميوم. كما تم إيضاح أن الفئران التي حدث لديها ارتفاع ضغط بعمر باكر 12 أسبوع كان لديها مُكون وراثي يشبه الموجود في مرضى ارتفاع التوترالشرياني الأساسي ولوحظ نقص مستويات المغنيزيوم في الخلايا العضلية الملساء لدى الجرذان وكان للمغنيزيوم تأثير إيجابي في تخفيف تطور الضغط لديها في مرحلة باكرة [188].

ويمكن تفسير تأثير المغنزيوم الخافض للضغط بأن هناك عدة عوامل تؤثر على ارتفاع الضغط منها اختلاف تركيز شوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والمغنيزيوم داخل الخلية وتشير الدراسات إلى أن مرضى ارتفاع الضغط يمكن

أن يكون لديهم نقص تراكيز المغنزيوم داخل الخلية وارتفاع تراكيز الصوديوم والكالسيوم بالمقارنة مع أشخاص ضغطهم طبيعي وأوضحت التجارب على الحيوانات زيادة البروستاسايكلين و NO عند إعطاء المغنزيوم بينما أظهرت الحيوانات ناقصة المغنزيوم زيادة في الاندوتيللين [188] .

يؤثر المغنزيوم في خارج الخلية على قنوات الكالسيوم والسبب أن شاردة المغنزيوم تمتلك رابطة مائية أقوى من شاردة الكالسيوم تسمح لها بالعمل كحاصر طبيعي للكالسيوم بسبب حجم الشاردة المائية الكبير الذي يفوق 400 ضعف حجم الشاردة غير المائية وهذه الخاصية تمثل أساس معظم تأثيرات المغنزيوم المعاكسة للكالسيوم[161] .

إن وجود الكالسيوم في الخلايا العضلية الملساء الوعائية من أهم العوامل الأساسية التي تحدد قدرتها التقلصية ومن المعروف أن التقبض الوعائي الناجم عن التقلص العضلي لهذه الخلايا يتحرض عند دخول شوارد الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم L-type المبوبة بالفولتاج وتفعيل فوسفوليباز C وإنتاج ثنائي فوسفوغليسيرول وثلاثي فوسفات الاينوزيتول IP3 وتحرير الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية وارتباطه مع الكالمودولين Calmodulin ثم فسفرة الميوزين بانزيم الكيناز مما يؤدي إلى تداخل أكتين– ميوزين وإثارة التقلص العضلي[162].

تثبط شوارد المغنزيوم خارج الخلية وظيفة الكالسيوم داخل الخلايا العضلية الملساء الوعائية من خلال تعديل الشحنة السلبية للغشاء الخلوي وجعلها أكثر ثباتاً ورفع عتبة التنبيه للخلية وإنقاص مرور الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم L-type المبوبة بالفولتاج وبالعكس فإن نقصه يؤدي إلى تفعيل دخول الكالسيوم عبر هذه القنوات بالإضافة إلى أن المغنزيوم يرتبط بشكل مباشر مع قناة الكالسيوم بحصار ميكانيكي أو تعديل فراغي مما ينقص تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلية و يخفف التقلص العضلي .

وعلى المستوى داخل خلوي فإن وجود المغنزيوم بتراكيز كافية داخل الخلايا العضلية الملساءالوعائية يعدل المقوية الوعائية و يثبط تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية Sarcoplasmic Reticulum (SR) المحرض بثلاثي فوسفات اينوزيتولIP3 مما ينقص الكالسيوم الحر داخل الخلية و يعزز الاسترخاء والتوسع الوعائي وبالعكس

فإن نقص المغنيزيوم داخل الخلوي يحرض حركة الكالسيوم بواسطة IP3 وبالتالي يحرض التقلص والتقبض الوعائي وبالإضافة إلى ذلك فإن مضخة الكالسيوم المسؤولة عن عودة الكالسيوم بعد تحرره إلى مخازنه داخل الخلية تتفعل بوجود المغنزيوم وفي حال نقص المغنزيوم تنقص فعالية مضخة الكالسيوم وتتثبط عودة الكالسيوم إلى مخازنه ويستمر ارتفاع الكالسيوم داخل الخلية وبالتالي يستمر التقلص العضلي و التقبض الوعائي ويضاف إلى أن وجود المغنيزيوم بتراكيز كافية يُفعل مضخة صوديوم – بوتاسيوم التي تتحكم بتوازن الشوارد [161,162,188] .

ومن تأثيرات المغنزيوم التي يمكن أن تساهم في انخفاض الضغط هو تأثيره المثبط على الجهاز العصبي الودي بينما نقصه يحرض المقوية الودية وتتم هذه التأثيرات من خلال تعديل فعالية مستقبل N-methyi-D-aspartate (NMDA) وهو قناة شاردية نوعية للكالسيوم تنفتح استجابة للوسيط NMDA والغلوتامات و يؤدي انفتاحها إلى زيادة الفعالية الودية وارتفاع ضغط الدم وتنقص فعالية هذه القناة بوجود تراكيز كافية من المغنزيوم ، وقد وجد Kagiyama وزملاؤه أن حقن سلفات المغنزيوم في المادة العصبية خفف زيادة ضغط الدم التي تحدث استجابة لحقن NMDA وذلك بشكل معتمد على المقدار. كما يؤثر المغنزيوم على المقوية الودية من خلال تعديل تحرر الكاتيكولامينات من النهايات العصبية المحيطية وذلك بحصر قنوات الكالسيوم N-type في النهايات العصبية، وباعتبار دور الكالسيوم الخلوي كمحرض هام لتحرر الكاتيكولامينات فإن نقص المغنزيوم خارج خلوي في حيوانات التجربة أدى إلى تعزيز تحرر النور ادرينالين من الضفيرة المحيطية للشريان المساريقي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد وتم إيضاح أن طرح الكاتيكولامينات في البول كان أكثر بضعفين في جرذان لديها نقص مغنزيوم بالمقارنة مع جرذان ليس لديها نقص مغنزيوم . وأوضح James وزملاؤه تأثير تسريب سلفات المغنزيوم عند الإنسان على تحريض تحرر الكاتيكولامينات وضغط الدم استجابة لتنبيب الرغامى ووجد أنه في الحالة الطبيعية يسبب التنبيب زيادة سريعة في مستويات الادرينالين والنور ادرينالين في الدوران وبالتالي ارتفاع في ضغط الدم الانقباضي بينما تسريب سلفات المغنزيوم أنقص هذه الزيادة [162]. وأشار Patni إلى أن تسريب المغنيزيوم في شرايين الأرنب ينقص الاستجابة الودية

من خلال معاكسة المغنيزيوم لدور الكالسيوم في تحرير الكاتيكولامينات بالتأثير على الخلايا الودية الكرومافينية chromaffin.[161]

كما يمكن أن يفسر دور المغنزيوم كخافض للضغط بتأثيره على شوارد البوتاسيوم والصوديوم فقد وجدت الدراسات أن نقص المغنزيوم يعزز نقص البوتاسيوم الكلي في الجسم حتى عندما يكون البوتاسيوم في المصل غير منخفض بشكل ملحوظ فإن مخازن البوتاسيوم داخل الخلايا في الجسم تكون منخفضة ففي دراسة على جرذان وضعت على نظام غذائي ناقص المغنزيوم مدة 60 يوم حدث لديها نقص في البوتاسيوم الكلي ونقص في البوتاسيوم العضلي وأيضاً في الإنسان فإن حمية ناقصة المغنزيوم ترافقت مع زيادة طرح البوتاسيوم في البول ونقص في بوتاسيوم الجسم ويمكن تفسير ذلك أن نقص المغنزيوم داخل الخلية يعزز طرح البوتاسيوم البولي من خلال إنقاص التأثير الحاصر المعتمد على الفولتاج لقنوات البوتاسيوم في الأنابيب البولية في لب الكلية مما يسبب زيادة إفراز البوتاسيوم الأنبوبي ومن جهة أخرى فإن نقص البوتاسيوم يساهم في تعزيز وجود بروتين مُبادل صوديوم /هيدروجين الذي يؤدي إلى إعادة امتصاص الصوديوم في الأنبوب البعيد بالتبادل مع الهيدروجين مما يزيد حجم السائل خارج خلوي ويساهم في ارتفاع ضغط الدم كما يحرض نقص البوتاسيوم فعالية النقل المشترك للصوديوم والكلور في الأنابيب البعيدة مما يساهم في احتباس الصوديوم البولي وارتفاع التوتر الشرياني ويضاف إلى ذلك أن نقص المغنيزيوم الكلي في الجسم يزيد مستويات الألدوسترون في الدوران مما يعزز طرح البوتاسيوم البولي بالتبادل مع إعادة امتصاص الصوديوم ويبدو أن التغير في توازن المغنيزيوم يمكن أن يؤثر من خلال تغير البوتاسيوم على إعادة امتصاص الصوديوم في أجزاء أخرى من النفرون مثل عروة هانله.[162]

ويؤثر المغنزيوم على الصوديوم والبوتاسيوم من خلال تعديل منظومة رينين– انجيوتانسين– الدوسترون فقد وجدت دراسة Sapna و Laurant أن إنقاص وارد المغنيزيوم في طعام الجرذان مدة 21 أسبوع أدى إلى تحريض ارتفاع مستويات الألدوسترون بشكل مستقل عن حجم السائل خارج خلوي وفي دراسة لدى متطوعين أصحاء ضغطهم

طبيعي تم تسريب سلفات المغنيزيوم بالوريد انخفضت مستويات ألدوسترون البلاسما ولكن الدراسات على إعطاء المغنيزيوم الفموي لم تظهر نقص الألدوسترون في الدوران ، وفي دراسة أخرى تم قياس تغيرات الألدوسترون بعد التمارين الرياضية في 9 رجال وجدت أن التمرين أدى إلى زيادة الألدوسترون في البلاسما من 9.4 إلى 19 ng/dL وتراجعت هذه الزيادة بعد إعطاء المغنيزيوم الفموي 360 mg يومياً [162].

إن آليات المغنزيوم في تعديل إفراز الألدوسترون تتواسط بتأثير مباشر على إفراز الألدوسترون من الخلايا الكبيبية الكظرية بحصار معتمد على الفولتاج لقنوات الكالسيوم والبوتاسيوم وتثبيط تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلايا في المنطقة الكبيبية وإنقاص تكوين الألدوسترون وقد وجدت الدراسات أن الخلايا الكظرية التي تم استنباتها في أوساط تحتوي تراكيز مرتفعة من المغنيزيوم أظهرت نقص في إفراز الألدوسترون الأساسي وفي إفرازه المحرض بالأنجيوتانسين –2 ولوحظ هذا التأثير في الجرذان أيضاً فإن تسريب المغنيزيوم مع الأنجيوتانسين أدى إلى نقص ألدوسترون البلاسما بالمقارنة مع تسريب الأنجيوتانسين بمفرده . وعند الإنسان تم تقديم الدليل حول تأثير المغنيزيوم على إفراز الألدوسترون المحرض بالأنجيوتانسين في دراسة أظهرت أن نقص شديد في وارد المغنيزيوم لمدة 3 أسابيع أدى إلى زيادة إفراز الألدوسترون المحرض بالأنجيوتانسين وتم إنقاص هذه الزيادة بإعطاء سلفات المغنيزيوم الوريدي مما يقترح أن المغنيزيوم ينقص حساسية الخلايا الكبيبية الكظرية لإفراز الألدوسترون المحرض بالأنجيوتانسين ، وفي دراسة على جرذان موضوعة على حمية ناقصة المغنيزيوم حدث لديها زيادة في تكاثر الخلايا في المنطقة الكبيبية في قشر الكظر والتي تفرز الألدوسترون بالاضافة إلى زيادة مشعر تحبب الجهاز المجاور للكبب مشيراً لزيادة تحرر الرينين كما تم إيضاح أن مرضى HT المترافق مع زيادة فعالية رينين البلاسما لديهم نقص واضح في مستويات المغنيزيوم [161,162].

إن النظام الغذائي ناقص المغنيزيوم يفعل عمليات التهابية يمكن أن تساهم في ارتفاع ضغط الدم وقد وجدت الدراسات أن نقص المغنيزيوم في النظام الغذائي لحيوانات المخبر يحرض زيادة الكريات البيض ومستوى السيتوكينات

الالتهابية في الدوران . في فئران حدث لديها ارتفاع توتر شرياني استجابة لحمية ناقصة المغنيزيوم فإن نقص المغنيزيوم أدى الى زيادة مستويات IL-1 بيتا في الدوران وتعزيز التعبير عن عائلة بروتينات NLRP3 في الكلية والطحال وهي بروتينات تحفز إنتاج سيتوكينات ماقبل التهابية IL-1 بيتا و IL-18 وزيادة إنتاج ايزوليفوغلاندين isolevoglandin وهي مركبات كيتو الدهيد تنتج عن أكسدة فائقة لحمض الاراشيدونيك وتستطيع تعديل البروتينات داخل الخلية وظهورها على سطح الخلايا antigen-presenting cells كمستضدات جديدة تحرض الالتهاب وكل هذه الموجودات تتوافق مع مساهمة نقص المغنيزيوم في العملية الالتهابية التي تسبق حدوث ارتفاع الضغط pro– hypertensive inflammation.[162]

يؤدي نقص المغنيزيوم المزمن إلى خلل وظيفي في تنظيم الاستجابة المناعية لخلايا البطانة في ارتفاع التوتر الشرياني ويؤهب لزيادة قساوة الشريان، وتوجد أدلة حديثة تشير إلى علاقة نقص المغنيزيوم بتعزيز الشدة التأكسدية والالتهاب المزمن في خلايا بطانة الأوعية وبالتالي تراجعها الوظيفي [161].

4.4 دراسة العلاقة بين المغنزيوم والشحوم:

أظهرت الدراسة عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في مستوى الشحوم بين مجموعتي المغنزيوم والغفل في نهاية الدراسة ولم يؤثر المغنزيوم بشكل هام على الشحوم عند مقارنة النتائج بين المرحلتين البدئية والنهائية لمجموعة المغنزيوم.

لم تتوافق هذه نتائجنا مع دراسة Cunha [13] على مرضى ارتفاع التوتر الشرياني التي وجدت نقص هام احصائياً في الكولسترول الكلي في مجموعة المغنزيوم مع ارتفاع HDL-C ونقص LDL-C دون أهمية إحصائية بينما لم يكن هناك تغيرات هامة إحصائياً في الشحوم لدى مجموعة الدواء الغفل.

وتتوافق نتائجنا مع دراسة Witteman [189] التي وجدت أن المغنزيوم لم يغير مستويات الكولسترول الكلي أو HDL-C في مرضى ارتفاع الضغط بالمقارنة مع مجموعة الدواء الغفل ، بينما دراسة Cunha [15] وجدت نقص

هام في مستويات HDL في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني الذين لديهم نقص مغنزيوم المصل دون وجود فروق هامة في قيم LDL . ويعود اختلاف النتائج إلى اختلاف مستوى الشحوم للأشخاص المفحوصين حيث كان قريب من الطبيعي في دراستنا واختلاف تراكيز المغنزيوم في المرحلة الأساسية حيث يمكن أن يكون التأثير أوضح في الأشخاص الذين لديهم نقص مغنزيوم في المرحلة الأساسية بالمقارنة مع أشخاص لديهم مغنزيوم أعلى.

وفي دراسات مختلفة حول تأثير المغنزيوم على الشحوم وجد Joris [169] أن المغنزيوم لم يحدث تغير في مستويات الكولسترول الكلي و HDL-C في البالغين الذين لديهم بدانة أو زيادة وزن.

يتزايد الدليل من الدراسات السريرية أن المغنزيوم يُحسن اضطراب الشحوم Dyslipidemia ويمكن أن يزيد مستويات HDL-C بسبب علاقته مع الآليات الفيزيولوجية لتنظيم استقلاب الشحوم، ويفسر ذلك بأن المغنزيوم له دور هام في تنظيم فعالية عدة إنزيمات أساسية في استقلاب الشحوم ومنها هيدروكسي ميتيل غلوتاريل كو انزيم A ريدوكتاز (HMG-CoA reductaz) الذي يتحكم بالاصطناع الحيوي للكوليسترول وإنزيم ليستين– كولسترول أسيل ترانسفيراز (LCAT) الذي ينقص تركيز LDL-C في البلازما وإنزيم ديستروا ز (DS) Desaturase وإنزيم ليبوبروتين ليباز (LPL) Lipo Protein Lipase . وإن هذه الانزيمات LCAT, DS , LPL تتثبط فعاليتها بنقص المغنزيوم ويمكن لإعطاء المغنزيوم أن يؤثر بشكل إيجابي على فعاليتها ومن جهة أخرى فإن نقص المغنزيوم يترافق مع زيادة فعالية HMG-CoA reductaz وزيادة مستويات TG و LDL ، كما أن تعديل التعبير الجيني عن مستقبل LDL و عوامل الانتساخ الأخرى مثل البروتينات المرتبطة بالمعادن المنظمة للستيرول Sterol Regulatory Element-Binding Proteins (SREBP) يمكن أيضاً أن تساهم في التأثير الرافع للكولسترول عند نقص المغنزيوم ويمكن للمغنزيوم أن يوثر في التعبير الجيني للجينات التي تنظم عدد من العمليات مثل تكون وحلَ الشحوم مثل Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gama (PPAR) وأظهرت

الأبحاث أن نقص المغنزيوم في النظام الغذائي يسبب زيادة فعالية إنزيم سيرين بالميتويل كوانزيم A ترانسفيراز الذي بدوره يحرض عمليات التصلب والعصيدي[190].

وهناك أبحاث سريرية قدمت دليل هام على العلاقة بين المغنزيوم والشحوم فقد أدى إعطاء 250 ملغ من أكسيد المغنزيوم يومياً لأشخاص لديهم حالة ما قبل سكري أدى إلى زيادة هامة في مستويات HDL-C ، وأيضاً في مرضى الداء الإكليلي نقصت مستويات LDL-C عند إعطاء 300 ملغ سلفات المغنزيوم في اليوم لمدة 6 أسابيع [190].

وتشير الدراسات أن المغنزيوم مثل مركبات الستاتين يثبط إنزيم ريدوكتاز المسؤول عن تحويل HMG-CoA إلى Mevalonate وهي الخطوة الأولى في إنتاج الكولسترول، كما يفعل المغنزيوم إنزيم Desaturase الذي يحول الحموض الشحمية أوميغا إلى بروستاغلاندينات وإنزيم ليستين كولسترول أسيل ترانسفيراز LCAT الذي يخفض الشحوم الثلاثية و LDL-C ويعزز مستويات HDL-C وبشكل مشابه لمركبات الستاتين فإن المغنزيوم يمكن أن يكون له تأثيرات هامة على صحة القلب والأوعية وإن المشاركة بين المغنزيوم والأتروفاستاتين يمكن أن يساهم في الوقاية من اعتلال العضلة القلبية الذي يحدث كتأثير جانبي لمركبات الستاتين و يُحسن مطاوعة المريض[190].

ونقص المغنزيوم يزيد الاستجابة الالتهابية من خلال أكسدة البروتينات الشحمية وارتفاع الشحوم الثلاثية وتعديل إطلاق العامل النووي غابا[190].

4.5 دراسة العلاقة بين المغنزيوم والفيبرينوجين:

أظهرت الدراسة عدم وجود فوارق ذات دلالة إحصائية في مستوى الفيبرينوجين بين مجموعتي المغنزيوم والغفل ولم يؤثر المغنزيوم بشكل هام على الفيبرينوجين عند مقارنة النتائج بين المرحلتين البدئية والنهائية لمجموعة المغنزيوم، ويمكن أن يعود السبب إلى عدم وجود ارتفاع في مستوى الفيبرينوجين لدى المرضى بسبب عدو وجود أمراض قلبية أواختلاطات وعائية لديهم ، وتشير الدراسات إلى أن ارتفاع الفيبرينوجين يترافق مع زيادة خطورة الأمراض القلبية الوعائية ويساهم ارتفاعه بشكل مستقل في زيادة تشكل الخثار ضمن الأوعية الدموية وهومن بروتينات الطور الحاد

وأظهرت الدراسات أن تسريب الفيبرينوجين لفئران سليمة تم إحداث أذية في الشريان السباتي لديها أدى إلى انسداد وعائي خلال زمن أقصر بالمقارنة مع الشاهد مع زيادة في مقاومة الخثرة . ويعد الفيبرينوجين مؤشر حيوي للالتهاب وخطورة الداء الإكليلي والأمراض الشريانية المحيطية وقصور القلب وترافق الحدثية الإمراضية ما قبل الالتهابية مع ارتفاع الفيبرينوجين والسيتوكينات مثل انترلوكين- 6 [191]. يؤدي ارتفاع الفيبرينوجين إلى زيادة خطورة الحوادث القلبية وهو عامل خطر وقد يكون إنقاص مستوياته ضمن أهداف العلاج التي تساعد مرضى ارتفاع التوتر الشرياني[192]. وأشارت الدراسات إلى أن زيادة التخثر في ارتفاع التوتر الشرياني يعد من أهم اختلاطاته ويؤدي إلى أذية أعضاء عديدة وفي هذا السياق فقد تم تحديد الفيبرينوجين كعامل خطورة مستقل لأمراض القلب والأوعية ويفيد قياسه في تجنب اختلاطات ارتفاع التوتر الشرياني كما يوجد علاقة قوية وهامة بين ارتفاع مستوياته وشدة الأذية المرتبطة بارتفاع التوتر الشرياني في أعضاء مختلفة [193].

وفي دراسة قام بها Kim [194]حول العلاقة بين وارد المغنزيوم مع الفيبرينوجين وعلامات الالتهاب الجهازي تمت متابعة 4497 شخص بعمر 18-30 عام لمدة 20 سنة ووجد أن وارد المغنزيوم الأعلى ترافق مع وجود مستويات منخفضة من الفيبرينوجين .

في دراسة قام بها Sobczak [195] حول العلاقة الكامنة بين خصائص خثرة الفيبرين وتركيز مغنزيوم المصل ووجد علاقة ارتباط بين نقص تركيز مغنزيوم المصل وزيادة الميل للتخثر من خلال تأثير المغنزيوم على زمن انحلال الخثرة في مرضى الداءالسكري بالمقارنة مع الشاهد مما يدعم دور المغنزيوم في تنظيم تشكل شبكة الفيبرين.

وفي دراسة قام بها Blache [196] أشارت إلى وجود علاقة بين وارد المغنزيوم والفيبرينوجين وأمراض القلب والأوعية ووجدت أن النظام الغذائي ناقص المغنزيوم لدى الجرذان أدى بشكل هام إلى ارتفاع التوتر الشرياني ومستويات IL-6 والفيبرينوجين في الجرذان ووجدت أن نقص المغنزيوم أدى إلى تحريض أكسدة الشحوم ويمكن أن يكون تصحيح مستوى المغنزيوم مقاربة علاجية مفيدة في أمراض القلب والأوعية.

4.6 دراسة العلاقة بين المغنزيوم والصفيحات:

أظهرت الدراسة عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في حجم الصفيحات الوسطيMPV وعرض توزع الصفيحات PDW بين مجموعتي المغنزيوم والغفل ولم يؤثر المغنزيوم بشكل هام على حجم الصفيحات الوسطي وعرض توزع الصفيحات عند مقارنة النتائج بين المرحلتين البدئية والنهائية لمجموعة المغنزيوم، ولم تتوافق هذه النتائج مع دراسة قام بها Ravn [197] حول تأثير المغنزيوم المثبط للتفعيل الصفيحي أدى تسريب المغنزيوم الوريدي لأشخاص أصحاء إلى حدوث نقص عابر في ضغط الدم و زيادة في زمن النزف بشكل هام إحصائياً و ترافق ذلك مع نقص تفعيل الصفيحات ووجد Gawaz [198] أن نقص المغنزيوم يرتبط مع زيادة التفعيل الصفيحي وبشكل خاص في مرضى احتشاء القلب والانسمام الحملي والداء السكري بينما يسبب إعطاء المغنزيوم تطاول زمن النزف 30% وتثبيط التكدس الصفيحي بنسبة 50% كما يؤدي إلى نقص ارتباط الفيبرينوجين مع الصفيحات المحرضة بالكولاجين.

ويفسر ارتباط نقص المغنزيوم مع زيادة تفعيل الصفيحات بأن زيادة تركيز المغنزيوم تنقص تحرر الثرومبوغلوبولين والثرومبوكسان من الصفيحات كما ينقص المغنزيوم تدفق الكالسيوم المحفز بالثرومبين بالإضافة إلى تأثير المغنيزيوم المضاد للتخثر من خلال التحريض على تحرير NO والبروستاسيكلين ووجدت أن سلفات المغنزيوم يمنع تكدس الصفيحات بشكل معتمد على المقدار من خلال تحريض تغيرات في نفوذية الغشاء الخلوي للصفيحات والتداخل في آلية ارتباط الفيبرينوجين مع معقد غليكوبروتين وتفعيل فوسفوليباز C وتثبيط تشكيل ثرومبوكسان A2 بالإضافة إلى تثبيط تراكم الكالسيوم داخل خلوي وفسفرة P47 [199].

وفي دراسة Jayaprakash [200] تم تحديد نقص المغنزيوم وحجم الصفيحات الوسطي MPV كعوامل خطورة هامة للتصلب العصيدي وارتفاع التوتر الشرياني واحتشاء القلب والحوادث الوعائية الدماغية وترافق ارتفاع التوتر الشرياني الانقباضي والانبساطي وانخفاض مغنزيوم المصل في مرضى الاحتشاء مع زيادة حجم الصفيحات الوسطي مما يدعم خطورة نقص المغنزيوم وزيادة حجم الصفيحات في مرضى الاحتشاء.

وفي دراسة Yarlioglues [201] وجد أن تفعيل الصفيحات يلعب دوراً هاماً في زيادة الميل للتخثر لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني كما وجد أن زيادة حجم الصفيحات الوسطي MPV يرتبط مع زيادة فعالية الصفيحات وارتفاع الضغط الانقباضي والانبساطي وزيادة قيم CIMT وحدوث التصلب العصيدي السباتي لديهم .

جدول21 مقارنة النتائج مع الدراسات العالمية

مكان الدراسة وتاريخها	العينة	SBP (m.mHg)	DBP (m.mHg)	FMD%	CIMT (m.m)	شحوم (mg/dl)		المصلMg (mg/dl)	نوع المغنزيوم
						HDL	LDL		
دراستنا	128مريض (56-38عام)	5.4↓	3.2↓	2.86↑	لا فروق هامة	لا فروق هامة		↑	250 mg أكسيد المغنزيوم 6أشهر
Witteman 1994 هولندا	92 امرأة متوسطة العمر	2.7↓	3.4↓			لا يوجد فروق			480 mg أسبارتات المغنزيوم 6 أشهر
Kawano 1998 يابان	60 مريض (74-33عام)	3.7↓	2.0↓						480 mg أكسيد مغنزيوم 8 أسابيع
Hatzistavri 2009 يونان	48 مريض	5.6↓	2.8↓					↑	600 mg بيدولات المغنزيوم 12أسبوع
Kister 2011 المانيا	53مريض	10.4↓	3.4↓						240 mg 12 أسبوع
Cunha 2013 برازيل	42 مريض قسموا حسب مغنزيوم المصل 2 mg/dl	↑ في مجموعة نقص المغنزيوم ارتباط عكسي	↑ في مجموعة نقص المغنزيوم	↓ في مجموعة نقص المغنزيوم	↑ في مجموعة نقص المغنزيوم ارتباط عكسي	↓في مجموعة نقص المغنزيوم	لايوجد فروق		
xi.Zhang 2016 يابان	34دراسة (2028 مشارك)	2.0↓	1.78↓					↑	368 mg 12 أسبوع
Cunha 2017 برازيل	53 مريض (65-40عام)	10↓	7↓	3.7↑	لا يوجد فرق (0.11↑ في مجموعة الغفل) ارتباط عكسي	↑ دون أهمية إحصائية	↓ دون أهمية إحصائية		600 mg تشيلات المغنزيوم 24 أسبوع
Marques 2020 برازيل	RCTs			↑ في دراسات محددة					

الفصل الخامس

الاستنتاجات

- أظهرت الدراسة أن إعطاء المغنيزيوم في مرضى ارتفاع التوتر الشرياني مدة 6 أشهر أدى إلى تحسن وظيفة بطانة الأوعية التي تم تقييمها بتقنية FMD وزيادة في التوسع الوعائي
- لم يؤثر المغنزيوم على سماكة الطبقة الباطنة والوسطى للشريان السباتي CIMT.
- أدى إعطاء المغنزيوم إلى انخفاض صغير لكنه هام في قيم الضغط الانقباضي والانبساطي.
- لم يؤثر إعطاء المغنزيوم على مستوى الشحوم ولم يؤثر على مؤشرات تفعيل الصفيحات والفيبرينوجين.

التوصيات والمقترحات

- تقييم بطانة الأوعية لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني من الناحية الوظيفية بإجراء تقنية FMD ومن الناحية الشكلية بقياس CIMT للمساعدة في الكشف الباكر عن اضطراب وظيفة البطانة الوعائية والذي يمثل الخطوة الأولى في حدوث الاختلاطات الوعائية لدى المرضى.
- تقييم مستوى المغنزيوم لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني وعدم الاعتماد على مستواه المصلي فقط والتقصي عن عوامل مرافقة يمكن أن تزيد في نقصه مثل التقدم في العمر والنظام الغذائي ناقص المغنزيوم وتناول بعض الأدوية أو وجود أمراض هضمية أو كلوية .
- إن ارتفاع التوتر الشرياني هو مرض متعدد الآليات الإمراضية ويمكن أن يكون المغنزيوم خيار علاجي مساعد وهو عنصر طبيعي وآمن وغير مكلف ويمكن أن تكون فائدته أوضح في مرضى لديهم عوامل خطورة إضافية مثل الداء السكري أو ارتفاع شحوم الدم أو وجود مرض قلبي .
- إجراء المزيد من الأبحاث ومتابعة المرضى لمدة أطول من 6 أشهر.

قائمة المراجع

1- Bourdillon, M. T., Song, R. J., Musa Yola, I., Xanthakis, V., & Vasan, R. S. (2022). Prevalence, predictors, progression, and prognosis of hypertension subtypes in the Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*, *11*(6), e024202.

2- world health organization report . (2023).

3- Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, *16*(4), 223-237.

4- Gallo, G., Volpe, M., & Savoia, C. (2022). Endothelial dysfunction in hypertension: current concepts and clinical implications. Frontiers in medicine, 8, 798958.

5- Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G., & Nishigaki, I. (2013). The vascular endothelium and human diseases. International journal of biological sciences, 9(10), 1057.

6- Hamilos, M., S. Petousis, and F. Parthenakis, Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. Cardiovascular diagnosis and therapy, 2018. 8(5): p. 568.

7- Adomako, E. A., & Alan, S. L. (2024). Magnesium disorders: core curriculum 2024. American Journal of Kidney Diseases, 83(6), 803-815.

8- Gragossian A, Bashir K, Bhutta BS, et al. Hypomagnesemia. [Updated 2023 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.

9- Swaminathan, R., Magnesium metabolism and its disorders. The Clinical biochemist. Reviews, 2003. 24(2): p. 47-66.

10- Gröber, U., J. Schmidt, and K. Kisters, Magnesium in Prevention and Therapy. Nutrients, 2015. 7(9): p. 8199-8226.

11- Houston, M., The Role of Magnesium in Hypertension and Cardiovascular Disease. The Journal of Clinical Hypertension, 2011. 13(11): p. 843-847.

12- Ferrè, S., et al., Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFkB. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2010. 1802(11): p. 952-958.

13- Cunha, A. R., D'El-Rei, J., Medeiros, F., Umbelino, B., Oigman, W., Touyz, R. M., & Neves, M. F. (2017). Oral magnesium supplementation improves endothelial function and attenuates subclinical atherosclerosis in thiazide-treated hypertensive women. Journal of hypertension, 35(1), 89-97.

14- Zhang, X., Li, Y., Del Gobbo, L. C., Rosanoff, A., Wang, J., Zhang, W., & Song, Y. (2016). Effects of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. Hypertension, 68(2), 324-333.

15- Cunha AR, Medeiros F, Umbelino B, et al. Altered vascular structure and wave reflection in hypertensive women with low magnesium levels. Journal of the American Society of Hypertension : JASH. 2013 Sep-Oct;7(5):344-352. DOI: 10.1016/j.jash.2013.04.008. PMID: 23735418.

16- Matthew R Alexander, Mackenzie Samson, (2024) , Vanderbilt University Medical Center, Hypertension: Practice Essentials.

17- Rivera SL, Martin J, Landry J. Acute and chronic hypertension: what clinicians need to know for diagnosis and management. Crit Care Nurs Clin North Am. 2019 Mar. 31(1):97-108.

18- [Guideline] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018 Jun. 71(6):e13-e115.

19- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2017 Mar 7. 135(10):e146-e603.
20- Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., ... & Kjeldsen, S. E. (2023). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of hypertension, 41(12), 1874-2071.
21- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension (Dallas, Tex: 1979) 2020; 75:1334–1357.
22- Jeffrey S. New ACC/AHA hypertension guidelines make 130 the new 140. Medscape Medical News. November 13, 2017. Available at https://www.medscape.com/viewarticle/888560. Accessed: November 18, 2017.
23- WHO. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. World Health Organization; 2021 Licence: CC BY-NC-SA 30 IGO 2021.
24- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360:1903–1913.
25- Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of € Swedish male conscripts. Bmj 2011;342.
26- Son JS, Choi S, Kim K, Kim SM, Choi D, Lee G, et al. Association of Blood Pressure Classification in Korean Young Adults According to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines With Subsequent Cardiovascular Disease Events. JAMA 2018; 320:1783–1792.
27- Lu S, Bao MY, Miao SM, Zhang X, Jia QQ, Jing SQ, et al. Prevalence of hypertension, diabetes, and dyslipidemia, and their additive effects on myocardial infarction and stroke: a cross-sectional study in Nanjing, China. Ann Transl Med 2019; 7:436.
28- Sehestedt T, Hansen TW, Li Y, Richart T, Boggia J, Kikuya M, et al. Are blood pressure and diabetes additive or synergistic risk factors? Outcome in 8494 subjects randomly recruited from 10 populations. Hypertens Res 2011; 34:714–721.
29- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011–1053.
30- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42:3227–3337.
31- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. JAMA. 2003 Jul 9. 290(2):199-206.
32- Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. Am J Kidney Dis. 1999 Dec. 34(6):973-95.
33- Shayne PH, Pitts SR. Severely increased blood pressure in the emergency department. Ann Emerg Med. 2003 Apr. 41(4):513-29.
34- Rhoades R, Planzer R. Human Physiology. 3rd ed. Fort Worth, TX: Saunders College Publishing; 1996.
35- Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. N Engl J Med. 2001 Jan 4. 344(1):17-22.

36- Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of hypertension: the Mosaic Theory and beyond. Circ Res. 2021 Apr 2. 128(7):847-63.
37- Titze J, Luft FC. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. Kidney Int 2017; 91:1324–1335.
38- Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. Nat Rev Cardiol 2021; 18:235–250.
39- Oparil S, Acelajado M, Bakris G, Berlowitz D, Cifkova R, Dominiczak A. Hypertension. Nat Rev Dis Primers 2018; 4:18014.
40- Jermendy G, Horvath T, Littvay L, et al. Effect of genetic and environmental influences on cardiometabolic risk factors: a twin study. Cardiovasc Diabetol. 2011 Nov 3. 10:96
41- Mitchell GF, DeStefano AL, Larson MG, et al. Heritability and a genome-wide linkage scan for arterial stiffness, wave reflection, and mean arterial pressure: the Framingham Heart Study. Circulation. 2005 Jul 12. 112(2):194-9.
42- Levy D, DeStefano AL, Larson MG, et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the framingham heart study. Hypertension. 2000 Oct. 36(4):477-83.
43- Kelly TN, Sun X, He KY, Brown MR, Taliun SAG, Hellwege JN, et al. Insights From a Large-Scale Whole-Genome Sequencing Study of Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Hypertension. Hypertension (Dallas, Tex: 1979) 2022; 79:1656–1667.
44- Mary S, Boder P, Padmanabhan S, McBride MW, Graham D, Delles C, et al. Role of Uromodulin in Salt-Sensitive Hypertension. Hypertension (Dallas, Tex: 1979) 2022; 79:2419–2429.
45- Millis RM. Epigenetics and hypertension. Curr Hypertens Rep. 2011 Feb. 13(1):21-8.
46- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003 Dec. 42(6):1206-52.
47- Shin S, Bai L, Oiamo TH, Burnett RT, Weichenthal S, Jerrett M, et al. Association between road traffic noise and incidence of diabetes mellitus and hypertension in Toronto, Canada: a population-based cohort study. J Am Heart Assoc 2020; 9:e013021.
48- Kreutz R, Dobrowolski P, Prejbisz A, Algharably EAE, Bilo G, Creutzig F, et al. Lifestyle, psychological, socioeconomic and environmental factors and their impact on hypertension during the coronavirus disease 2019 pandemic. J Hypertens 2021; 39:1077–1089.
49- Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endotheliumdependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. Circulation 1993; 87:1475–1481.
50- Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. Microbiome 2017; 5:1–19.
51- Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. Nature 2017; 551:585–589.
52- Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. J Exp Med 2018; 215:21–33.
53- Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative Stress and Hypertension. Circ Res 2021; 128:993–1020.
54- Avery EG, Bartolomaeus H, Maifeld A, Marko L, Wiig H, Wilck N, et al. The Gut Microbiome in Hypertension: Recent Advances and Future Perspectives. Circ Res 2021; 128:934–950.
55- Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, et al. DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension. J Clin Invest. 2014 Oct. 124(10):4642-56.
56- Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. Hypertension. 2011 Feb. 57(2):132-40.
57- Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. J Exp Med. 2007 Oct 1. 204(10):2449-60

58- Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. Hypertension. 2010 Feb. 55(2):500-7.
59- Hamer M, Steptoe A. Cortisol responses to mental stress and incident hypertension in healthy men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jan. 97(1):E29-34.
60- Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). J Hypertens 2001; 19:523–528.
61- Lembo G, Napoli R, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Volpe M, et al. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. J Clin Invest 1992; 90:24–29.
62- Page IH. Pathogenesis of arterial hypertension. J Am Med Assoc 1949; 140:451–458.
63- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med. 1934 Feb 28. 59(3):347-79.
64- [Guideline] Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017 Mar 15. 13(3):479-504
65- Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. Chest. 2007 Jun. 131(6):1949-62.
66- Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. Cardiol Rev. 2010 Mar-Apr. 18(2):102-7.
67- Hollander JE. Cocaine intoxication and hypertension. Ann Emerg Med. 2008 Mar. 51(3 Suppl):S18-20.
68- Kreutz, R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., Muiesan, M. L., ... & Mancia, G. (2024). 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *European journal of internal medicine*, *126*, 1-15.
69- Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. Circulation. 2012 Dec 11. 126(24):2880-9.
70- [Guideline] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al, for the ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1. 39 (33):3021-104.
71- Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 populationrepresentative studies with 104 million participants. Lancet 2021; 398:957–980.
72- Tanner L, Kenny R, Still M, Ling J, Pearson F, Thompson K, et al. NHS Health Check programme: a rapid review update. BMJ Open 2022; 12:e052832.
73- Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Hypertension in Adults: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. JAMA 2021; 325:1650–1656.
74- Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. Prog Cardiovasc Dis 2008; 51:135–160.
75- Schultz MG, La Gerche A, Sharman JE. Blood Pressure Response to Exercise and Cardiovascular Disease. Curr Hypertens Rep 2017; 19:89.
76- Niebauer J, Borjesson M, Carre F, Caselli S, Palatini P, Quattrini F, et al. Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J 2018; 39:3664–3671.
77- Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function and mechanisms. Circ Res 100: pp. 158–73, 2007. 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a.

78- Fischer C, Schneider M, Carmeliet P. Principles and therapeutic implications of angiogenesis, vasculogenesis and arteriogenesis. In Moncada S, Higgs A (eds) Handbook of Pharmacology: The vascular endothelium II. 157–212, 2006. 10.1007/3-540-36028-X.
79- Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. In Moncada S, Higgs A (eds) Handbook of Pharmacology: The vascular endothelium I. pp. 2–40, 2006. 10.1007/3-540-32967-6.
80- Félétou, M. (2011). The endothelium, Part I: Multiple functions of the endothelial cells--focus on endothelium-derived vasoactive mediators
81- Félétou M, Vanhoutte P.M. EDHF, the complete story. Taylor & Francis CRC press, Boca Raton, USA, 2006.
82- Arnout J, Hoylaerts MF, Lijnen HR. Haemostasis In Moncada S, Higgs A (eds) Handbook of Pharmacology: The vascular endothelium II. John Wiley & Sons, New York, pp. 1–42, 2006. 10.1007/3-540-36028-X.
83- Félétou M, Verbeuren TJ, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contractions in SHR: a tale of prostanoid TP and IP receptors Br J Pharmacol 156: pp. 563–74, 2009.
84- Verhamme P, Hoylaerts MF. The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis. Acta Clin Belg. 61: pp. 212–8, 2006.
85- Brown NJ. Blood pressure reduction and tissue-type plasminogen activator release. Hypertension. 47: pp. 648–9, 2006. 10.1161/01.HYP.0000209952.30603.e9.
86- Minshall RD, Malik AB. Transport across the endothelium: regulation of endothelial permeability. In Moncada S, Higgs A (eds) Handbook of Pharmacology: The vascular endothelium I. pp. 107–44, 2006. 10.1007/3-540-32967-6.
87- Ley K, Reutershan J. Leukocyte-endothelial interactions in health and diseases. In Moncada S, Higgs A (eds), Handbook of Pharmacology: The vascular endothelium II. pp. 97–133, 2006. 10.1007/3-540-36028-X.
88- Mestas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. Trends Cardiovasc Med 18: pp. 228–32, 2008. 10.1016/j.tcm.2008.11.004.
89- Tirziu D, Simons M. Endothelium as master regulator of organ development and growth. Vascul Pharmacol 50: pp. 1–7, 2009. 10.1016/j.vph.2008.08.003.
90- Ricard, N., Bailly, S., Guignabert, C., & Simons, M. (2021). The quiescent endothelium: signalling pathways regulating organ-specific endothelial normalcy. *Nature Reviews Cardiology*, *18*(8), 565-580.
91- Pshezhetsky AV, Hinek A. Serine carboxypeptidases in regulation of vasoconstriction and elastogenesis. Trends Cardiovasc Med. 19: pp. 11–17, 2009. 10.1016/j.tcm.2009.03.002.
92- Roosterman D, Kempkes C, Cottrell GS, Padilla BE, Bunnett NW, Turck CW, Steinhoff M. Endothelin-converting enzyme-1 degrades internalized somatostatin-14. Endocrinology. 149: pp. 2200–7, 2008. 10.1210/en.2007-1628.
93- Félétou M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. Br J Pharmacol. Epub ahead of prints, 2010. 10.1111/j.1476-5381.2011.01276.x.
94- Lansbery K, Mendenhall ML, Vehige LC, Taylor JA, Sanchez G, Blanco G, Mercer RW. (2003) Isoforms of the Na,K-ATPase. In Vanhoutte P.M (ed) EDHF 2002 Taylor and Francis, London. pp. 27–34, 2003.
95- Haddy FJ, Vanhoutte PM, Félétou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 290: pp. R546–52, 2006. 10.1152/ajpregu.00491.2005.
96- Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. Guide to Receptors and Channels (GRAC), 3rd edition (2008 revision). Br J Pharmacol. 153(Suppl. 2): pp. S1–209, 2008. 10.1038/sj.bjp.0707746.
97- Earley S, Brayden JE. Transient receptor potential channels and vascular function. Clin Sci (Lond). 119: pp. 19–36, 2010.
98- Cahalan MD. How to STIMulate calcium channels. Science 130: pp. 43–44, 2010.

99- Oloizia B, Paul RJ. Ca2+ clearance and contractility in vascular smooth muscle: evidence from gene-altered murine models. J Mol Cell Cardiol. 45: pp. 347–62, 2008. 10.1016/j.yjmcc.2008.05.024.
100- Neijssen J, Herberts C, Drijfhout JW, Relts E, Janssen L, Neefjes J. Cross-presentation by intercellular peptide transfer through gap junctions. Nature. 434: pp. 83–8, 2005.
101- Johnstone S, Isakson B, Locke D. Biological and biophysical properties of vascular connexin channels. Int Rev Cell Mol Biol. 278: pp. 69–118, 2009.
102- Griffith TM. Endothelium-dependent smooth muscle hyperpolarization: do gap junctions provide a unifying hypothesis? Br J Pharmacol. 141: pp. 881–903, 2004. 10.1038/sj.bjp.0705698.
103- Figueroa XF, Duling BR. Dissection of two Cx37-independent conducted vasodilator mechanisms by deletion of Cx40: electrotonic versus regenerative conduction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 295: pp. H2001–7, 2008. 10.1152/ajpheart.00063.2008.
104- Brisset AC, Isakson BE, Kwak BR. Connexins in vascular physiology and pathology. Antioxid Redox Signal. 11: pp. 267–82, 2009.
105- Burnier L, Fontana P, Angelillo-Scherrer A, Kwak BR. Intercellular communication in atherosclerosis. Physiology (Bethesda). 24: pp. 36–44, 2009. 10.1152/physiol.00036.2008.
106- Fleming I. Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. Pflugers Arch. 459: pp. 793–806, 2010. 10.1007/s00424-009-0767-7.
107- van Faassen EE, Bahrami S, Feelisch M, Hogg N, Kelm M, Kim-Shapiro DB, Kozlov AV, Li H, Lundberg JO, Mason R, Nohl H, Rassaf T, Samouilov A, Slama-Schwok A, Shiva S, Vanin AF, Weitzberg E, Zweier J, Gladwin MT. Nitrite as regulator of hypoxic signaling in mammalian physiology. Med Res Rev. 29: pp. 683–741, 2009. 10.1002/med.20151.
108- Hendgen-Cotta UB, Merx MW, Shiva S, Schmitz J, Becher S, Klare JP, Steinhoff HJ, Goedecke A, Schrader J, Gladwin MT, Kelm M, Rassaf T. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury. Proc Natl Acad Sci U S A. 105: pp. 10256–61, 2008. 10.1073/pnas.0801336105.
109- Yatera Y, Shibata K, Furuno Y, Sabanai K, Morisada N, Nakata S, Morishita T, Toyohira Y, Wang KY, Tanimoto A, Sasaguri Y, Tasaki H, Nakashima Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Tsutsui M. Severe dyslipidaemia, atherosclerosis, and sudden cardiac death in mice lacking all NO synthases fed a high-fat diet. Cardiovasc Res. 87: pp. 675–82, 2010. 10.1093/cvr/cvq092.
110- Kisanuki YY, Emoto N, Ohuchi T, Widyantoro B, Yagi K, Nakayama K, Kedzierski RM, Hammer RE, Yanagisawa H, Williams SC, Richardson JA, Suzuki T, Yanagisawa M. Low blood pressure in endothelial cell-specific endothelin 1 knockout mice. Hypertension. 56: pp. 121–8, 2010. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138701.
111- Goel A, Su B, Flavahan S, Lowenstein CJ, Berkowitz DE, Flavahan NA. Increased endothelial exocytosis and generation of endothelin-1 contributes to constriction of aged arteries. Circ Res. 107: pp. 242–51, 2010. 10.1161/CIRCRESAHA.109.210229.
112- Cohn JN. Role of the renin–angiotensin system in cardiovascular disease. Cardiovasc Drugs Ther. 24: pp. 341–4, 2010.
113- Paulis L, Unger T. Novel therapeutic targets for hypertension. Nat Rev Cardiol. 7: pp. 431–41, 2010. 10.1038/nrcardio.2010.85.
114- Russell FD. Urotensin II in cardiovascular regulation. Vasc Health Risk Manag. 4: pp. 775–85, 2008.
115- Pons J, Lee EW, Li L, Kitlinska J. Neuropeptide Y: multiple receptors and multiple roles in cardiovascular diseases. Curr Opin Investig Drugs. 5: pp. 957–62, 2004
116- Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. Curr Pharm Des. 16: pp. 4080–8, 2010.

117- Kato J, Tsuruda T, Kita T, Kitamura K, Eto T. Adrenomedullin: a protective factor for blood vessels. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 25: pp. 2480–7, 2005. 10.1161/01.ATV.0000184759.91369.f8.

118- Deanfield, J. E., Halcox, J. P., & Rabelink, T. J. (2007). Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, *115*(10), 1285-1295.

119- D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J.* 2006; *151*: 977–984.

120- Gallo, G., & Savoia, C. (2024). New insights into endothelial dysfunction in cardiometabolic diseases: potential mechanisms and clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(5), 2973.

121- Gimbrone Jr, M. A., & García-Cardeña, G. (2016). Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation research*, *118*(4), 620-636.

122- Drera, A., Rodella, L., Brangi, E., Riccardi, M., & Vizzardi, E. (2024). Endothelial dysfunction in heart failure: what is its role?. *Journal of Clinical Medicine*, *13*(9), 2534.

123- Xu, S., Ilyas, I., Little, P. J., Li, H., Kamato, D., Zheng, X., ... & Weng, J. (2021). Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacological reviews*, *73*(3), 924-967.

124- Shaito, A., Aramouni, K., Assaf, R., Parenti, A., Orekhov, A., El Yazbi, A., ... & Eid, A. H. (2022). Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases.

125- Biernat, K., Kuciel, N., Mazurek, J., & Hap, K. (2024). Is It Possible to Train the Endothelium?—A Narrative Literature Review. *Life*, *14*(5), 616.

126- Bernardo, B. C., Ooi, J. Y., Weeks, K. L., Patterson, N. L., & McMullen, J. R. (2018). Understanding key mechanisms of exercise-induced cardiac protection to mitigate disease: current knowledge and emerging concepts. *Physiological Reviews*, *98*(1), 419-475.

127- Carrick, D., Haig, C., Rauhalammi, S., Ahmed, N., Mordi, I., McEntegart, M., ... & Berry, C. (2016). Prognostic significance of infarct core pathology revealed by quantitative non-contrast in comparison with contrast cardiac magnetic resonance imaging in reperfused ST-elevation myocardial infarction survivors. *European heart journal*, *37*(13), 1044-1059.

128- Reriani, M., Sara, J. D., Flammer, A. J., Gulati, R., Li, J., Rihal, C., ... & Lerman, A. (2016). Coronary endothelial function testing provides superior discrimination compared with standard clinical risk scoring in prediction of cardiovascular events. *Coronary artery disease*, *27*(3), 213-220.

129- Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D., ... & Deanfield, J. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The lancet*, *340*(8828), 1111-1115.

130- Thijssen, D. H., Bruno, R. M., van Mil, A. C., Holder, S. M., Faita, F., Greyling, A., ... & Ghiadoni, L. (2019). Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *European heart journal*, *40*(30), 2534-2547.

131- Green, D. J., Jones, H., Thijssen, D., Cable, N. T., & Atkinson, G. (2011). Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter?. *Hypertension*, *57*(3), 363-369.

132- Sidnawi, B., Santhanam, S., Sehgal, C., & Wu, Q. (2022). On the examination of the viscous response of the brachial artery during flow-mediated dilation. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, *131*, 105255.

133- Yeboah, J., Folsom, A. R., Burke, G. L., Johnson, C., Polak, J. F., Post, W., ... & Herrington, D. M. (2009). Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*, *120*(6), 502-509.

134- Thijssen, D. H., Black, M. A., Pyke, K. E., Padilla, J., Atkinson, G., Harris, R. A., ... & Green, D. J. (2011). Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *300*(1), H2-H12.
135- Markos, F., Ruane O'Hora, T., & Noble, M. I. (2013). What is the mechanism of flow-mediated arterial dilatation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *40*(8), 489-494.
136- Li, Z., & Cipolla, M. J. (2022). Mechanisms of flow-mediated dilation of pial collaterals and the effect of hypertension. *Hypertension*, *79*(2), 457-467.
137- Maruhashi, T., Kajikawa, M., Kishimoto, S., Hashimoto, H., Takaeko, Y., Yamaji, T., ... & Higashi, Y. (2020). Diagnostic criteria of flow-mediated vasodilation for normal endothelial function and nitroglycerin-induced vasodilation for normal vascular smooth muscle function of the brachial artery. *Journal of the American Heart Association*, *9*(2), e013915.
138- Colaneri-Day, S., & Rosanoff, A. (2025). Clinical Guideline for Detection and Management of Magnesium Deficiency in Ambulatory Care.
139- Ismail, A. A., & Ismail, N. A. (2016). Magnesium: A mineral essential for health yet generally underestimated or even ignored. *J. Nutr. Food Sci*, *6*(2), 1-8.
140- Ismail Y, Ismail AA, Ismail AAA (2010) The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for "normal" results. ClinChem Lab Med 48: 323-327.
141- Alexander RT, Hoenderop JG, Bindels RJ (2008) Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease. J Am SocNephrol 19: 1451-1458.
142- Glaudemans B, Knoers NV, Hoenderop JG, Bindels RJ (2010) New molecular players facilitating Mg(2+) reabsorption in the distal convoluted tubule. Kidney Int 77: 17-22.
143- Sontia, B., & Touyz, R. M. (2007). Magnesium transport in hypertension. *Pathophysiology*, *14*(3-4), 205-211.
144- Touyz, R. M. (2008). Transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels, magnesium transport, and vascular biology: implications in hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *294*(3), H1103-H1118.
145- Musso, C. G. (2009). Magnesium metabolism in health and disease. *International urology and nephrology*, *41*, 357-362.
146- Van Laecke, S. (2019). Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clinica Belgica*, *74*(1), 41-47.
147- Barbagallo M, Dominguez LJ (2010) Magnesium and aging. Curr Pharm Des 16: 832-839.
148- Ismail AA (2010) On the efficiency and effectiveness of added-on serum magnesium in patients with hypokalaemia and hypocalcaemia. Ann ClinBiochem 47: 492-493.
149- Laires MJ, Monteiro C (2008) Exercise, magnesium and immune function. Magnes Res 21: 92-96.
150- Cundy T, Mackay J (2011) Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. CurrOpinGastroenterol 27: 180-185.
151- Weissgerber, T. L. (2014). Flow-mediated dilation: can new approaches provide greater mechanistic insight into vascular dysfunction in preeclampsia and other diseases?. Current hypertension reports, 16, 1-10.
152- Mercan, I., Dereli, Y., Topcu, C., Tanyeli, O., Isik, M., Gormus, N., & Ozturk, E. Y. (2020). Comparison between the effects of Bretschneider's HTK solution and cold blood cardioplegia on systemic endothelial functions in patients who undergo coronary artery bypass surgery: a prospective randomized and controlled trial. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, 35(5), 634-643.
153- Heiss, C., Rodriguez-Mateos, A., Bapir, M., Skene, S. S., Sies, H., & Kelm, M. (2023). Flow-mediated dilation reference values for evaluation of endothelial function and cardiovascular health. Cardiovascular research, 119(1), 283-293.

154- Ahn, Y., Aung, N., & Ahn, H. S. (2024). A Comprehensive Review of Clinical Studies Applying Flow-Mediated Dilation. Diagnostics, 14(22), 2499
155- Watanabe, D., Morimoto, S., Morishima, N., & Ichihara, A. (2021). Clinical impacts of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation assessment on primary aldosteronism. Endocrine Connections, 10(6), 578-587.
156- Simova, I. (2015). Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement. J Cardiol Pract, 13(21), 1-14.
157- Magnussen, C. G. (2017). Carotid artery intima-media thickness and hypertensive heart disease: a short review. Clinical hypertension, 23(1), 1-4.
158- Øygarden, H. (2017). Carotid intima-media thickness and prediction of cardiovascular disease. Journal of the American Heart Association, 6(1), e005313.
159- Mancusi, C., Manzi, M. V., de Simone, G., Morisco, C., Lembo, M., Pilato, E., ... & Trimarco, B. (2022). Carotid atherosclerosis predicts blood pressure control in patients with hypertension: the campania salute network registry. Journal of the American Heart Association, 11(5), e022345.
160- Univ. Prof. Dr. Thomas Binder. (2021). 9. Assessment of intima media thickness (IMT). Carotid Ultrasound Webbook & Wiki.
161- Patni, N., Fatima, M., Lamis, A., Siddiqui, S. W., Ashok, T., & Muhammad, A. (2022). Magnesium and hypertension: Decoding novel anti-hypertensives. Cureus, 14(6).
162- AlShanableh, Z., & Ray, E. C. (2024). Magnesium in hypertension: mechanisms and clinical implications. *Frontiers in Physiology*, *15*, 1363975.
163- Marques, B. C. A. A., Klein, M. R. S. T., da Cunha, M. R., de Souza Mattos, S., de Paula Nogueira, L., de Paula, T., ... & Neves, M. F. (2020). Effects of oral magnesium supplementation on vascular function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, *27*, 19-28.
164- Byrne, J., Murphy, C., Keogh, J. B., & Clifton, P. M. (2021). The effect of magnesium supplementation on endothelial function: a randomised cross-over pilot study. *International journal of environmental research and public health*, *18*(15), 8169.
165- Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. Circulation. 2000 Nov;102(19):2353-2358. DOI: 10.1161/01.cir.102.19.2353. PMID: 11067788.
166- Lee, S., Ryu, J. H., Kim, S. J., Ryu, D. R., Kang, D. H., & Choi, K. B. (2016). The relationship between magnesium and endothelial function in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Yonsei Medical Journal*, *57*(6), 1446-1453.
167- Dickens, B. F., Weglicki, W. B., Li, Y. S., & Mak, I. T. (1992). Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. *FEBS letters*, *311*(3), 187-191.
168- Vermeulen, E. A., de Jong, H. B., Blomjous, A. G., Eelderink, C., Hoekstra, T., Elders, P. J., ... & Beulens, J. W. (2022). Magnesium intake and vascular structure and function: the Hoorn Study. *European Journal of Nutrition*, 1-12.
169- Joris, P. J., Plat, J., Bakker, S. J., & Mensink, R. P. (2017). Effects of long-term magnesium supplementation on endothelial function and cardiometabolic risk markers: A randomized controlled trial in overweight/obese adults. *Scientific reports*, *7*(1), 106.
170- Qi, H., Ge, T., Wang, K., Wang, J., Dang, L., Li, J., & Wang, H. (2024). Effect of high magnesium and Astragaloside IV on vascular endothelial cells. *Cell Biochemistry and Biophysics*, *82*(2), 987-996.
171- Tipgunlakant, P. (2011). The effect of magnesium on nitric oxide synthase activity.
172- Maier, J. A., Malpuech-Brugère, C., Zimowska, W., Rayssiguier, Y., & Mazur, A. (2004). Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1689*(1), 13-21.

173- Ferrè, S., Mazur, A., & Maier, J. A. (2007). Low-magnesium induces senescent features in cultured human endothelial cells. *Magnesium research*, *20*(1), 66-71.
174- Song, Y., Li, T. Y., van Dam, R. M., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2007). Magnesium intake and ion in plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunct 1074-women. The American journal of clinical nutrition, 85(4), 1068.
175- Cambray, S., Ibarz, M., Bermudez-Lopez, M., Marti-Antonio, M., Bozic, M., Fernandez, E., & Valdivielso, J. M. (2020). Magnesium levels modify the effect of lipid parameters on carotid intima media thickness. *Nutrients*, *12*(9), 2631.
176- Mortazavi M, Moeinzadeh F, Saadatnia M, et al. Effect of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation among hemodialysis patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. European Neurology. 2013 ;69(5):309-316. DOI: 10.1159/000346427. PMID: 23548855.
177- Mofrad, M. D., Djafarian, K., Mozaffari, H., & Shab-Bidar, S. (2018). Effect of magnesium supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, *273*, 98-105.
178- Laurant, P., Hayoz, D., Brunner, H. R., & Berthelot, A. (1999). Effect of magnesium deficiency on blood pressure and mechanical properties of rat carotid artery. *Hypertension*, *33*(5), 1105-1110.
179- Locatelli, L., Fedele, G., Castiglioni, S., & Maier, J. A. (2021). Magnesium deficiency induces lipid accumulation in vascular endothelial cells via oxidative stress—The potential contribution of EDF-1 and PPARγ. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(3), 1050.
180- Adrian, M., Chanut, E., Laurant, P., Gaume, V., & Berthelot, A. (2008). A long-term moderate magnesium-deficient diet aggravates cardiovascular risks associated with aging and increases mortality in rats. *Journal of hypertension*, *26*(1), 44-52.
181- Rosanoff, A., Costello, R. B., & Johnson, G. H. (2021). Effectively prescribing oral magnesium therapy for hypertension: A categorized systematic review of 49 clinical trials. *Nutrients*, *13*(1), 195.
182- Jee, S. H., Miller, E. R., Guallar, E., Singh, V. K., Appel, L. J., & Klag, M. J. (2002). The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *American journal of hypertension*, *15*(8), 691-696.
183- Kass, L., Weekes, J., & Carpenter, L. (2012). Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*, *66*(4), 411-418.
184- Kawano, Y., Matsuoka, H., Takishita, S., & Omae, T. (1998). Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension*, *32*(2), 260-265.
185- Hatzistavri, L. S., Sarafidis, P. A., Georgianos, P. I., Tziolas, I. M., Aroditis, C. P., Zebekakis, P. E., ... & Lasaridis, A. N. (2009). Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. *American journal of hypertension*, *22*(10), 1070-1075.
186- Kisters, K. (2011). Oral magnesium supplementation improves borderline hypertension. *Magnesium Research*, *24*(1), 17-17.
187- Shrivastava, P., Choudhary, R., Nirmalkar, U., Singh, A., Shree, J., Vishwakarma, P. K., & Bodakhe, S. H. (2019). Magnesium taurate attenuates progression of hypertension and cardiotoxicity against cadmium chloride-induced hypertensive albino rats. *Journal of traditional and complementary medicine*, *9*(2), 119-123.

188- Cunha, A. R., Umbelino, B., Correia, M. L., & Neves, M. F. (2012). Magnesium and vascular changes in hypertension. *International journal of hypertension*, *2012*(1), 754250.
189- Witteman, J. C., Grobbee, D. E., Derkx, F. H., Bouillon, R., de Bruijn, A. M., & Hofman, A. (1994). Reduction of blood pressure with oral magnesium supplementation in women with mild to moderate hypertension. *The American journal of clinical nutrition*, *60*(1), 129-135.
190- Nartea, R., Mitoiu, B. I., & Ghiorghiu, I. (2023). The link between magnesium supplements and statin medication in dyslipidemic patients. *Current Issues in Molecular Biology*, *45*(4), 3146-3167.
191- Wolberg, A. S. (2016). Primed to understand fibrinogen in cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *36*(1), 4-6.
192- Köktürk, U., Püşüroğlu, H., Çetin, İ., Somuncu, M. U., Avcı, A., & Ertürk, M. (2024). Prognostic impact of fibrinogen in patients with resistant hypertension. *Journal of Human Hypertension*, *38*(12), 860-866.
193- Eldour, A. A. A., Khalafallah, T. O., Noja, H. M., Saad, E. S. M., Elsayid, M., & Babker, A. M. A. A. A. (2016). Fibrinogen Levels in Hypertensive and Normotensive: A Cross-Sectional Study from El-Obied City, Sudan. *Journal of Biosciences and Medicines*, *4*(2), 28-32.
194- Kim, D. J., Xun, P., Liu, K., Loria, C., Yokota, K., Jacobs Jr, D. R., & He, K. (2010). Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes care*, *33*(12), 2604-2610.
195- Sobczak, A. I., Phoenix, F. A., Pitt, S. J., Ajjan, R. A., & Stewart, A. J. (2020). Reduced plasma magnesium levels in type-1 diabetes associate with prothrombotic changes in fibrin clotting and fibrinolysis. *Thrombosis and haemostasis*, *120*(02), 243-252.
196- Blache, D., Devaux, S., Joubert, O., Loreau, N., Schneider, M., Durand, P., ... & Berthelot, A. (2006). Long-term moderate magnesium-deficient diet shows relationships between blood pressure, inflammation and oxidant stress defense in aging rats. *Free Radical Biology and Medicine*, *41*(2), 277-284.
197- Ravn, H. B., Vissinger, H., Kristensen, S. D., Wennmalm, A., Thygesen, K., & Husted, S. E. (1996). Magnesium inhibits platelet activity-an infusion study in healthy volunteers. *Thrombosis and haemostasis*, *75*(06), 939-944.
198- Gawaz, M., Ott, I., Reininger, A. J., & Neumann, F. J. (1994). Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion. *Thrombosis and haemostasis*, *72*(12), 912-918.
199- Sheu, J. R., Hsiao, G., Shen, M. Y., Fong, T. H., Chen, Y. W., Lin, C. H., & Chou, D. S. (2002). Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets. *British journal of haematology*, *119*(4), 1033-1041.
200- Jayaprakash, N., Madhavan, V., & Kamanuru, A. (2019). Serum magnesium levels and mean platelet volume (MPV) as biomarkers in acute myocardial infarction. *International Archives of Integrated Medicine*, *6*(4).
201- Yarlioglues, M., Kaya, M. G., Ardic, I., Dogdu, O., Kasapkara, H. A., Gunturk, E., ... & Oguzhan, A. (2011). Relationship between mean platelet volume levels and subclinical target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *Blood pressure*, *20*(2), 92-97.

Abstract

Background And Aim:

Hypertension is a common condition and a leading cause of premature death worldwide. The endothelium is fundamental to the Homestasis functioning of the heart and blood vessels, and endothelial dysfunction (ED) represents the first step in the pathogenesis of cardiovascular diseases and atherosclerosis .Studies suggest a potential role for magnesium in improving endothelial function and supporting vasodilation. This study aims to evaluate the effect of magnesium on endothelial function in patients with hypertension by examining its impact on vasodilation and the structure of the blood vessel wall.

methods and materials:

A randomized, double –blind, placebo-controlled , clinical study was conducted by 128 participants of treated essential Hypertension patients and their ages more than 18 years, and the sample was randomly divided into two groups: the Placebo group: 64 participants included (31 males and 33 females) they were given placebo, which was starch pills, one pill daily for 6 months. and the Magnesium group included 64 participants(32 males and 32 females), they were given oral magnesium by 250 mg one pill daily for 6 months. clinical evaluation and vascular assessments were performed by Flow Mediated Dilation (FMD) and Carotid Intima Media Thickness (CIMT) and laboratory assessments were perfommed by assessing (HDL-LDL- serum mg-FIB, and Mean platelets Volume) for the two groups in the initial stage and at the Final stage after 6 months.

Results:

The results showed a decrease of mean systolic blood pressure in the Magnesium Group at the end of the study compared to the placebo group (149.47 ± 9.94, 152.95 ± 9.97 mmhg, P = 0.04), also mean diastolic blood pressure (91.95 ± 6.12, 94.37 ± 5.41 mmhg, P = 0.02) And increased Vascular dilation (FMD) in the Magnesium group compared to the placebo group at the end of the study (8.38 ± 1.55, 5.59 ± 0.66 % P = 0.00), The results of the final stage of the Magnesium Group also showed compared to the initial stage decrease in mean systolic blood pressure (149.47±9.94 , 154.81±9.62 mmHg , p=0.00) and decrease in mean diastolic blood pressure (91.95 ± 6.12, 95.16 ± 5.77 mmhg, P = 0.00) and increase Vascular dilation FMD (8.38 ± 1.55, 5.52 ± 0.08 %, P = 0.00) and the study showed negative correlation between Magnesium concentrations differences and diastolic blood pressure differences (r = -0.66, p = 0.001), and positive correlation between the Magnesium concentrations differences and FMD (r = 0.76, P = 0.00) , the study did not show an important statistical difference in levels of lipids and fibrinogen, mean platelet volume and carotid intima media thickness between the groups of

magnesium and placeboAt a value of 2.185, we obtained a sensitivity of 84.6% and a specificity of 90.2% to differentiate between the two groups of hypertensive patients with or without decreased vasodilation. The Chi-square test for independence showed a statistically significant true correlation between magnesium and vasodilation (P=0.00).

Conclusion:

Magnesium improves vasodilation in patients with hypertension. Its serum levels are significantly associated with increased vasodilation and it may have a beneficial effect in reducing systolic and diastolic blood pressure. It did not affect significantly on the level of lipids , fibrinogen, mean platelet volume and carotid intima media thickness .

Keywords:

Hypertension, endothelium, magnesium, flow-mediated vasodilation (FMD), carotid artery intima-media thickness (CIMT).

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of medicine
Department of Physiology and Pharmacology

The role of magnesium in improving endothelial function in hypertensive patients

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree Ph.D In Medical Physiology

By

Razan Al sulaiman

Supervisor
Dr.Amal Al daher
Assistant Professor in the Department of Physiology and Pharmacology

Co Supervisor
Dr.Hashem Saker
Professor in Surgery Department

2024-2025