



جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دراسة مستويات البروتين الشحمي عالي الكثافة عند مرضى الداء السكري النمط 2 الذين يتلقون علاجاً لاضطراب الشحوم

بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا "ماجستير" في الأمراض الباطنة

برئاسة

الأستاذ الدكتور

حسام الدين شبلي

إشراف

الأستاذ الدكتور

يونس قبلان

إعداد

الدكتور حسان العويد

1434 - 2013

المحتويات:

6	مخطط الدراسة النظرية
7	مقدمة
8	الداء السكري
8	المعايير التشخيصية للداء السكري
9	تصنيف الداء السكري
11	أعراض الداء السكري
12	مبادئ علاج الداء السكري
13	المتلازمة الاستقلابية Metabolic syndrome
15	البروتينات الشحمية تعريفها وتصنيفها
18	الأجزاء البروتينية للبروتينات الشحمية apolipoproteins
20	البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL
24	HDL والداء الإكليلي
27	HDL والتصلب العصيدي (Antiatherogenic properties)
28	أسباب انخفاض HDL – C في المصل
32	النتائج السريرية لرفع مستوى HDL – C
33	معايير المعالجة لانخفاض HDL
35	اضطراب شحوم الدم Dyslipidemia
37	تأثير الداء السكري على استقلاب البروتينات الشحمية
40	الدراسة العملية
42	خلفية البحث وأهميته
43	هدف البحث
43	مواد وطرائق الدراسة
43	طرق الدراسة ومراحل العمل
44	مواد الدراسة
47	حجم العينات
47	معايير الاشتمال
47	معايير الاستبعاد
47	الفرضية البحثية
48	الدراسة الإحصائية
71	النتائج
73	مناقشة النتائج

75	 مقارنة النتائج مع نتائج الدراسة الأوروبية
77	 الخلاصة
78	 التوصيات
79	 المراجع

1. **ADA** : American Diabetes Association
2. **AHA** : American Heart Association
3. **BMI** : Body Mass Index
4. **CETP** : Cholesterol ester transfer protein
5. **CHD** : Coronary heart disease
6. **DM** : Diabetes Mellitus
7. **HDL** : high - density lipoprotein
8. **IDL** : intermediate density lipoprotein
9. **IVUS** : intravenous ultra sound
10. **LCAT** : lecithin- cholesterol acyl transferase
11. **LDL** : low – density lipoprotein
12. **LDLR** : low – density lipoprotein receptor
13. **NCEP ATP III** : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
14. **SD** : standard deviation
15. **SR-B1** : scavenger receptor class B1
16. **TG** : Triglyceride
17. **TIA** : Transient Ischemic Attack
18. **VLDL** : very low density lipoprotein

الدراسة النظرية

مخطط الدراسة النظرية

- مقدمة
- الداء السكري :
- المعايير التشخيصية للداء السكري
- تصنيف الداء السكري
- أعراض الداء السكري
- مبادئ علاج الداء السكري
- المتلازمة الاستقلابية
- البروتينات الشحمية: تعريفها وتصنيفها والبروتينات المرافقة لها
- البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL :
- HDL والداء الإكليلي
- HDL والتصلب العصيدي
- أسباب انخفاض HDL-C في المصل
- النتائج السريرية لرفع مستوى HDL-C
- معايير المعالجة لانخفاض HDL
- اضطراب شحوم الدم Dyslipidemia
- تأثير الداء السكري على استقلاب البروتينات الشحمية

مقدمة

يعتبر الداء السكري معادلاً للداء القلبي الوعائي من حيث أهمية ودرجة ضبط اضطراب شحوم الدم⁽¹⁾، وقد أظهرت دراسات عديدة انخفاضاً في نسبة الوفيات عند مرضى الداء القلبي الوعائي في حال الضبط المحكم لاضطراب شحوم الدم، وإن الداء السكري من النمط 2 كما هي الحالات الأخرى من المقاومة للإنسولين مثل المتلازمة الاستقلابية غالباً ما تخفي اضطراباً في شحوم الدم (Dyslipidemia) يتميز هذا الاضطراب بـ :

- مستويات طبيعية أو قريبة من الطبيعي لـ LDL – cholesterol
- انخفاضاً في مستويات HDL- cholesterol
- ارتفاعاً في مستويات الشحوم الثلاثية TG⁽²⁾

وعلى اعتبار أن انخفاض مستوى البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL في المصل هو عامل خطورة مستقل للإصابة القلبية الوعائية⁽³⁾ فإن معالجة هذه المشكلة يمكن أن تساهم في تعديل الخطورة القلبية الوعائية عند مرضى الداء السكري النمط 2 .

ومن الملاحظ وجود فوارق في مستويات HDL بين الأعراق المختلفة مثل ارتفاعه لدى اليابانيين وانخفاضه لدى الآسيويين الجنوبيين ، ولا تتوفر في مجتمعاتنا أية بيانات أو دراسات حول معدل حدوث انخفاض HDL عند المرضى السكريين ، في حين أن هناك العديد من الدراسات العالمية التي تناولت هذا الموضوع ومن أهمها الدراسة الأوروبية التي أجريت في باريس 2007

Low HDL- cholesterol is common in European type 2 diabetic patients receiving treatment for Dyslipidemia data from a par – European survey .⁽⁴⁾

وكان الهدف منها قياس نسبة حدوث انخفاض HDL عند مرضى الداء السكري النمط 2 والذين يتلقون علاجاً لاضطراب الشحوم ، وقد أظهرت هذه الدراسة أن متوسط HDL أخفض بشكل ملحوظ عند مرضى الداء السكري النمط 2 مقارنة بغير السكريين .

الداء السكري

يعتبر الداء السكري مشكلة صحية عالمية حيث ازداد ظهوره بشكل ملحوظ في العقود الأخيرة وذلك بسبب التغيرات بنمط الحياة وزيادة حدوث البدانة وتحسن الرعاية الصحية التي أدت إلى ارتفاع معدل العمر من جهة وإلى سهولة التشخيص من جهة أخرى .⁽⁵⁾

وطبقاً لإحصائيات منظمة الصحة العالمية بلغ عدد المرضى المشخصين حديثاً بالداء السكري عام 2007 عند البالغين بأعمار أكبر من عشرين سنة حوالي 246 مليون مريض في العالم مع زيادة متوقعة في العدد إلى 380 مليون مريض عام 2025 م .⁽⁶⁾

وحسب تعريف منظمة الصحة العالمية يعرف الداء السكري بأنه مرض مزمن ينتشر في كل بقاع العالم ويصيب جميع الأعراق والأجناس من جميع الأعمار ويتميز باضطراب في استقلاب الدسم والسكريات والبروتينات بسبب عجز كلي أو نسبي في إفراز الأنسولين من البنكرياس أو بسبب وجود مقاومة لعمل الأنسولين على مستقبلاته في الخلايا الهدفية .^(7,8)

المعايير التشخيصية للداء السكري⁽⁹⁾

حسب توصيات الجمعية الأمريكية للداء السكري عام 2010 :

- *سكر الدم الصيامي ≤ 126 مغ/د.ل بعد صيام لمدة 8 ساعات على الأقل أو
- *الخضاب الغلوكوزي $< 6.5\%$ أو
- *سكر الدم < 200 مغ/د.ل بعد ساعتين من اختبار تحمل 75 غ من الغلوكوز المنحل في الماء يعطى فمويًا أو
- *سكر دم عشوائي > 200 مغ/د.ل مع وجود أعراض سريرية لفرط سكر الدم

تصنيف الداء السكري :

حسب الجمعية الأمريكية للداء السكري :

- **سكري نمط 1 :** يصيب حوالي 5 % من مرضى الداء السكري وذروة حدوثه في مرحلة الطفولة إلا أنه من الممكن مشاهدته في جميع الأعمار من الولادة وحتى الشيخوخة ، المرضى غالباً غير بدنيين عند التشخيص ويعزى السبب لأذية بنكرياسية (مناعية أو مجهولة السبب) تؤدي إلى عوز مطلق في إفراز الأنسولين .
- **سكري نمط 2 :** وكان يدعى سابقاً الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين وهو في الغالب اضطراب وراثي ويتشارك في إحداثه العديد من العوامل الوراثية (genetic) والبيئية (environmental) مما يؤدي إلى عوز نسبي في الأنسولين .
- ويتباين مرضى الداء السكري النمط الثاني ما بين مرضى لديهم مقاومة شديدة للأنسولين وخلل بسيط في إفراز الأنسولين ، ومرضى لديهم خلل أساسي في إفراز الأنسولين مع مقاومة بسيطة للأنسولين .
- يمثل مرضى الداء السكري النمط الثاني 80-90 % من حالات السكري ويتميز بطور لا عرضي بين البدء الحقيقي للمرض وبين ظهور الأعراض السريرية ، هذا الطور اللاعرضي يقدر بين 4 – 7 سنوات ⁽¹⁰⁾ وحسب تقارير الاتحاد العالمي للسكري فإن أكثر من نصف مرضى الداء السكري من النمط الثاني تكون الاختلاطات قد تطورت لديهم قبل بدء التشخيص وهذه الاختلاطات المزمنة للداء السكري تعتبر المشكلة الرئيسية للمرضى السكريين وما تؤدي إليه من نقص القدرة على الحركة والعمى والإعاقة عن العمل والوفيات المبكرة ⁽¹¹⁾ .
- عادةً ما يصيب هذا المرض البالغين الذين لديهم درجة من البدانة على الرغم من أن حدوث البدانة المرافقة للداء السكري من النمط الثاني يتباين بين المجموعات العرقية المختلفة (60-80 % من الأمريكيين والأوروبيين الذين لديهم داء سكري نمط 2 لديهم بدانة بينما حوالي 30 % من الصينيين واليابانيين المصابين بالمرض لديهم بدانة) ، كما أن زيادة معدل انتشار

البدانة يؤدي إلى البدء المبكر لهذا الداء حيث يمكن أن يصيب المراهقين وحتى الأطفال .

إن العديد من هؤلاء المرضى الذين لديهم داء سكري نمط 2 وليس لديهم بدانة وفق معايير BMI للبدانة يكون لديهم سوء توزيع للنسيج الشحمي حيث يتوضع بشكل أساسي في منطقة البطن مما يؤدي لزيادة في محيط الخصر ومن المعروف أن التراكم الحشوي للشحوم (Visceral adiposity) يترافق مع زيادة المقاومة للأنسولين .

وإن أغلب مرضى الداء السكري النمط الثاني وبغض النظر عن الوزن لديهم درجة من ضعف حساسية النسيج للأنسولين وتعزى هذه الحالة لعدة عوامل متداخلة تتضمن عوامل وراثية غير محددة بدقة والتي تتفعل وتثار مع الوقت بالمؤثرات التي تزيد المقاومة للأنسولين مثل التقدم بالعمر ونمط الحياة الخامل (Sedentary lifestyle) والبدانة الحشوية المركزية .

أنماط أخرى للداء السكري : (12)

1- اضطراب وراثي لوظيفة خلايا بيتا : يورث بصفة جسمية قاهرة ويحدث فيه نقص في إفراز الأنسولين دون أن يضطرب عمله ويعرف بالداء السكري الكهلي عند الشباب أو MODY وله عدة أنماط حسب الاضطراب المورثي 1 - 7 .

2- اضطراب مورثي في عمل الأنسولين.

3- الأمراض البنكرياسية : التهابية ، رضية ، استئصال جراحي ، سرطان ، الداء الليفي الكيسي وداء الصباغ الدموي.

4- الأمراض الغدية : داء كوشينغ ، ضخامة النهايات ، ورم القواتم ، فرط نشاط الدرق ، الغلوكاكونوما والسوماتوستاتينوما .

5- السكري الناجم عن الأدوية والمواد الكيماوية: حمض النيكوتينيك ، الستيروئيدات، التيروكسين، مشابهاة الفا وبيتا، التيازيدات والانتريفرون الفا

6-إنتانية : الحصبة الألمانية الولادية، كوكساكي ب والحمه المضخمة للخلايا .

7- أشكال غير شائعة من السكري المناعي : أضداد ضد الأنسولين أو ضد مستقبلات الأنسولين .

8- السكري المرافق لاضطرابات صبغية مختلفة : داون، كلاين فelter، لورانس مون بيدل، براور بيلي وهزع فريدرايخ وغيرها .

• **السكري الحملي:** تشمل اضطراب تحمل السكر أثناء الحمل والسكري الحملي الصريح.

أعراض الداء السكري: (13)

يتظاهر الداء السكري بمجموعة من الأعراض التي تنجم عن فرط غلوكوز الدم الناجم عن عوز الأنسولين النسبي أو المطلق أو خلل في عمل الأنسولين:

- بوال وسهاف ليلي نهاري .
 - نقص الوزن رغم الشهية الجيدة .
 - التعب والإرهاك وتأخر اندمال الجروح.
 - اضطرابات الرؤية.
 - تكرار الالتهابات البولية والنسائية.
 - الحماض الخلوني السكري وسبات فرط الحلولية .
- تتميز هذه الأعراض بتحسنها خلال ساعات أو أيام من ضبط سكر الدم .
- وقد يتظاهر السكري بمجموعة من الأعراض الناجمة عن الاختلالات المزمنة للداء السكري مثل
- إصابة الأوعية الدقيقة :اعتلال الشبكية السكري واعتلال الكلية السكري
 - تصلب الأوعية الكبيرة :احتشاء العضلة القلبية ،العرج المتقطع والحوادث الوعائية الدماغية والعنانة ونقص التروية المعوية .
 - اعتلال الأعصاب الحسي والحركي والقحفي والأعصاب الانباتية .
 - الاعتلال الجلدي : النخر الشحمي الجلدي والبقع اللامعة وفرط النمو الشحمي.

- الاعتلال السني : نخر الأسنان والتهابات اللثة .
- وهذه الإصابات تتطور خلال سنوات ولا تتراجع رغم ضبط سكر الدم
- القدم السكرية (موات القدم)

مبادئ علاج الداء السكري: (14)

تتضمن معالجة السكري كلا مما يلي :

1- تغيير نمط الحياة : وتتضمن الحمية والرياضة

2- خوافض السكر الفموية

3- الأنسولين

***الحمية :** وتشكل حجر الزاوية في تدبير الداء السكري ويجب أن تكون متنوعة ومتوازنة ، والهدف منها هو الوصول إلى الوزن المثالي ويجب أن تكون الحمية ناقصة الحريرات ، وينصح المريض بتناول عدة وجبات طعامية صغيرة (4-6 مرات يوميا) ولاسيما عند المرضى المعالجين بالأنسولين.

***الرياضة :** أثبتت الدراسات (14) أن الرياضة المنتظمة (وأقلها المشي لمدة ساعتين أسبوعيا) تسهم في تحسين المقاومة الأنسولينية عند المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري إضافة إلى فوائدها النفسية والجسمية عند المرضى .

***خوافض السكر الفموية :**

1- أدوية تحسن من عمل الأنسولين : البيغوانيد (وأشهر مركباتها الميتفورمين)-التيازوليدنيديون(والمشتق من هذه الزمرة الدوائية والمسموح باستعماله من قبل منظمة الأغذية والأدوية الأميركية هو البيوغليتازون).

2-أدوية تزيد من إفراز الأنسولين: مركبات السلفونيل يوريا والميغلينيديد.

3-أدوية تنقص امتصاص السكر من الأمعاء: وتتضمن مثبطات الفا

غلوكوزيداز ومثبطات الليباز(اورليستات).

***الأنسولين:** وتقسم حسب مدة تأثيرها إلى سريعة ومتوسطة وبطيئة التأثير.

*المعالجة الجراحية:

- زرع البنكرياس وزرع جزر لانغرهانس.
- جراحة البدانة .

المتلازمة الاستقلابية *Metabolic syndrome* ⁽¹⁵⁾

تعد المتلازمة الاستقلابية أو متلازمة المقاومة للأنسولين أو المتلازمة X عامل خطورة هام للأمراض القلبية الوعائية وللداء السكري من النمط الثاني وتتكون من مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية تتضمن المقاومة للأنسولين وارتفاع التوتر الشرياني واضطراب شحوم الدم والبدانة المركزية وسوء وظيفة البطانة الوعائية .

إن زيادة الوزن والبدانة (Overweight/ obesity) ونمط الحياة الخامل والتقدم في السن والحثل الشحمي كلها تمثل عوامل خطورة للإصابة بالمتلازمة الاستقلابية .

إن السبب الأكيد لهذه المتلازمة غير معروف ومن المرجح أنه متعدد العوامل وإن المقاومة للأنسولين سبب مركزي وأساسي في تطور المتلازمة الاستقلابية .

المظاهر السريرية للمتلازمة الاستقلابية :

لا توجد أعراض نوعية للمتلازمة الاستقلابية ولكن المظاهر الكبيرة لها تتضمن البدانة المركزية ، ارتفاع الشحوم الثلاثية في الدم ، انخفاض HDL-C ، ارتفاع سكر الدم وارتفاع التوتر الشرياني .

كما تتضمن الحالات المرافقة لها : الأمراض القلبية الوعائية والداء السكري من النمط الثاني وتشحم الكبد اللاكحولي بالإضافة لارتفاع البولة وحمض البول في الدم ، ومتلازمة المبيض متعدد الكيسات عند النساء وانقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم (Obstructive sleep apnea).

المعايير التشخيصية للمتلازمة الاستقلابية: (15)

- حسب ATP III : NCEP وجود ثلاثة معايير أو أكثر مما يلي :
- بدانة مركزية : محيط خصر < 102 cm عند الرجال
 < 88 cm عند النساء
 - ارتفاع الشحوم الثلاثية في الدم : $TG \leq 150$ مغ/دل أو معالجة نوعية لارتفاع الشحوم الثلاثية .
 - انخفاض مستوى HDL-C في الدم :
 $HDL-C > 40$ مغ/دل عند الرجال أو > 50 مغ/دل عند النساء أو معالجة نوعية لانخفاض HDL
 - ارتفاع التوتر الشرياني :
ضغط شرياني انقباضي ≤ 130 مم ز أو
ضغط شرياني انبساطي ≤ 85 مم ز أو تناول معالجة نوعية لارتفاع الضغط الشرياني
 - ارتفاع سكر الدم :
سكر الدم الصيامي ≤ 100 مغ/دل أو معالجة نوعية لارتفاع سكر الدم أو داء سكري نمط 2 مشخص سابقاً .

البروتينات الشحمية تعريفها وتصنيفها

البروتينات الشحمية هي عبارة عن معقدات من الشحوم والبروتينات ، وظيفتها الأساسية نقل الكوليسترول والشحوم الثلاثية والفيتامينات المنحلة بالدم .

يعتبر التشخيص والتدبير المناسبان لاضطرابات البروتينات الشحمية ذو أهمية بالغة في الممارسة السريرية لأن المعالجة الخافضة للشحوم تنقص بشكل واضح الاختلاطات السريرية للأمراض القلبية الوعائية العصيدية ، كما أن الأشخاص الذين هم بحاجة للمعالجة الخافضة للشحوم تزداد أعدادهم باستمرار ، وإن تطور عوامل دوائية آمنة وفعالة وذات تحمل جيد أتاح وبشكل كبير للأطباء معالجة اضطرابات البروتينات الشحمية .

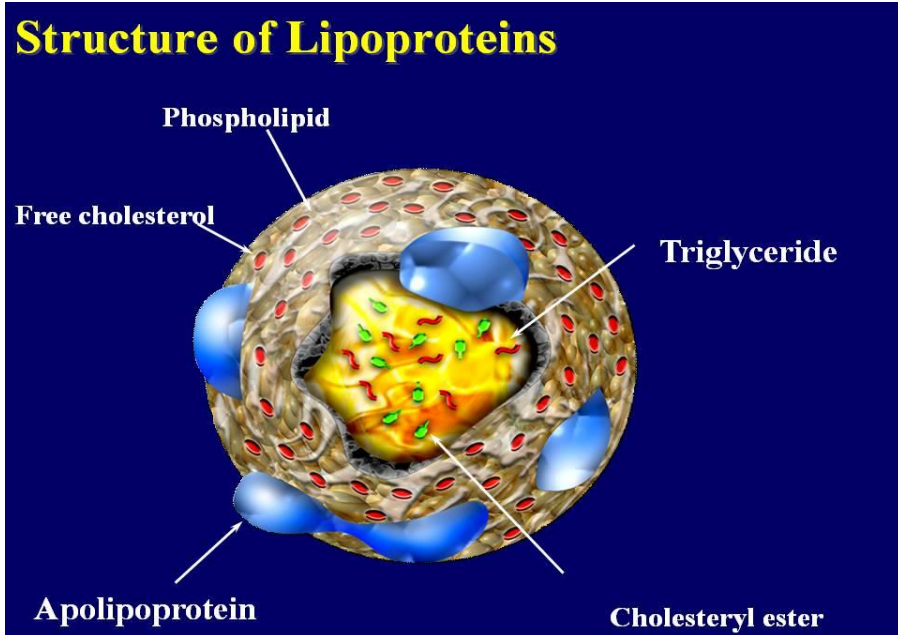
تصنيف البروتينات الشحمية وتركيبها: (16)

البروتينات الشحمية هي معقدات ذات جزيئات كبيرة (Macromolecular complexes) تنقل الشحوم الكارهة للماء (الشحوم الثلاثية ، الكوليسترول ، الفيتامينات المنحلة بالدم) عبر سوائل الجسم (البلازما ، السوائل الخلالية ، اللمف) من وإلى النسيج .

كما وتلعب البروتينات الشحمية دوراً أساسياً في عملية امتصاص الكوليسترول الغذائي والحموض الدسمة طويلة السلسلة والفيتامينات المنحلة بالدم ، بالإضافة لنقل هذه المواد من الكبد إلى النسيج المحيطية ونقل الكوليسترول من النسيج المحيطية إلى الكبد .

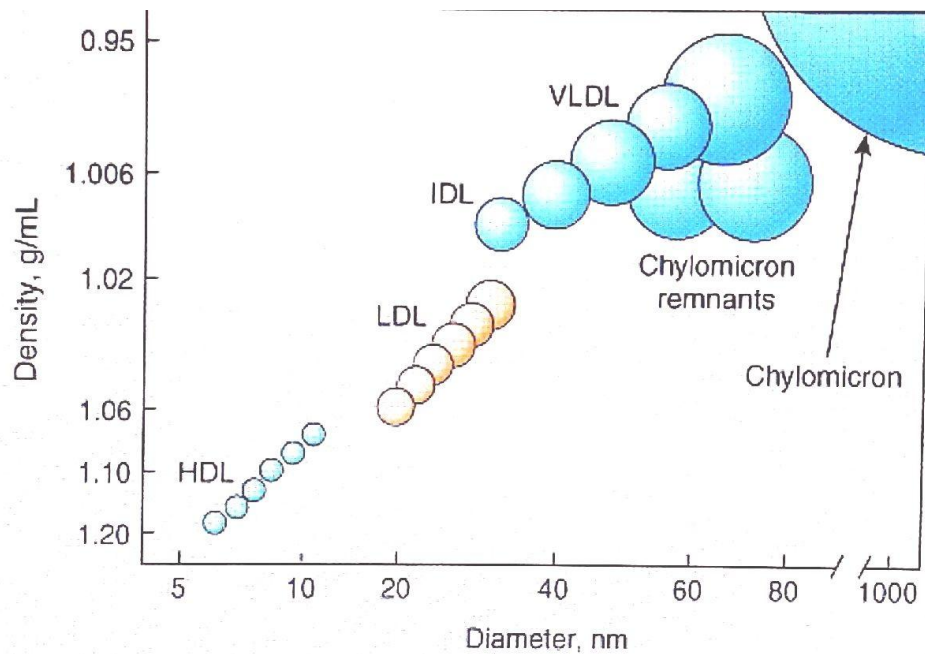
تحتوي البروتينات الشحمية نواة (لب) من الشحوم الكارهة للماء (شحوم ثلاثية واسترات الكوليستريل) ويحيط بهذا اللب شحوم محبة للماء (فوسفوليبيدات ، كوليسترول غير مؤسתר) ، وبروتينات تتداخل وتتفاعل مع سوائل الجسم .

الشكل (1)



الشكل (1)

تقسم البروتينات الشحمية في البلازما إلى خمسة أصناف كبيرة بناءً على كثافتها النسبية . الشكل (2) ، الجدول (1)



Harrison 17 th Edition

The density and size- distribution of the major classes of lipoprotein particles.

الشكل (2)

Lipoprotein	Density, g/mL ^a	Size, nm ^b	Electrophoretic Mobility ^c	Apolipoproteins		Other Constituents
				Major	Other	
Chylomicrons	0.930	75–1200	Origin	ApoB-48	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Retinyl esters
Chylomicron remnants	0.930–1.00	30–80	Slow pre-	ApoB-48	E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Retinyl esters
VLDL	0.930–1.006	30–80	Pre-	ApoB-100	E, A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, C-III	Vitamin E
IDL	1.006–1.019	25–35	Slow pre-	ApoB-100	E, C-I, C-II, C-III	Vitamin E
LDL	1.019–1.063	18–25		ApoB-100		Vitamin E
HDL	1.063–1.210	5–12		ApoA-I	A-II, A-IV, E, C-III	LCAT, CETP paroxonase
Lp(a)	1.050–1.120	25	Pre-	ApoB-100	Apo(a)	

الجدول (1)

وهي :

- الدقائق الكيلوسية
- البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة بشدة (VLDL s)
- البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDLs)
- البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (LDLs)
- البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL s)

إن كل صنف من هذه البروتينات الشحمية يشكل بدوره عائلة من الجزيئات والتي تختلف قليلاً في الكثافة والحجم والتركيب البروتيني والرحلان الكهربائي وتحدد الكثافة للبروتين الشحمي بحسب كمية الدسم في الجزيئة .

يعتبر HDL البروتين الشحمي الأصغر والأعلى كثافة ، بينما تعتبر الدقائق الكيلوسية و VLDL s الجزيئات الأكبر حجماً والأقل كثافة .

ومعظم الشحوم الثلاثية في البلازما تنقل في الدقائق الكيلوسية أو VLDLs ومعظم كولسترول البلازما يحمل على شكل استرات الكولستريل في جزيئات LDLs و HDLs .

الأجزاء البروتينية للبروتينات الشحمية *apolipoproteins*

وهي مهمة لتركيب وهيكلة ووظيفة البروتينات الشحمية ، وهذه الأجزاء البروتينية تقوم بتفعيل أنزيمات مهمة في استقلاب البروتينات الشحمية وتعمل كروابط مع المستقبلات الموجودة على سطح الخلايا.

APO A - I الذي يتم تركيبه في الكبد والأمعاء وهو موجود فعلياً على جميع جزيئات HDL .

APO A - II هو البروتين الثاني من حيث الغزارة على HDL وهو موجود على جزيئات HDL .

APO B هو التركيب البروتيني الأكبر للدقائق الكيلوسية و VLDLs و IDLs و LDLs .

إن جزيء واحد من APO B إما APO B -48 كيلومكرون أو APO B -100 (VLDL,IDL or LDL) موجود على كل جزيئة بروتين شحمي.

يصنع الكبد APO B -100 بينما تصنع الأمعاء APO B-48 واللذان يشقان من نفس المورثة بواسطة تعديل m RNA .

APO E موجود بعدة نسخ على الدقائق الكيلوسية و VLDL و IDL ويلعب دور مهم جداً في استقلاب وتصفية الجزيئات الغنية بالشحوم الثلاثية .

كما أن هناك ثلاثة من المرافقات البروتينية C (APO C-1,APO C-2,APO C-3) تساهم أيضاً في استقلاب البروتينات الشحمية الغنية بالشحوم الثلاثية .

الجدول (2)

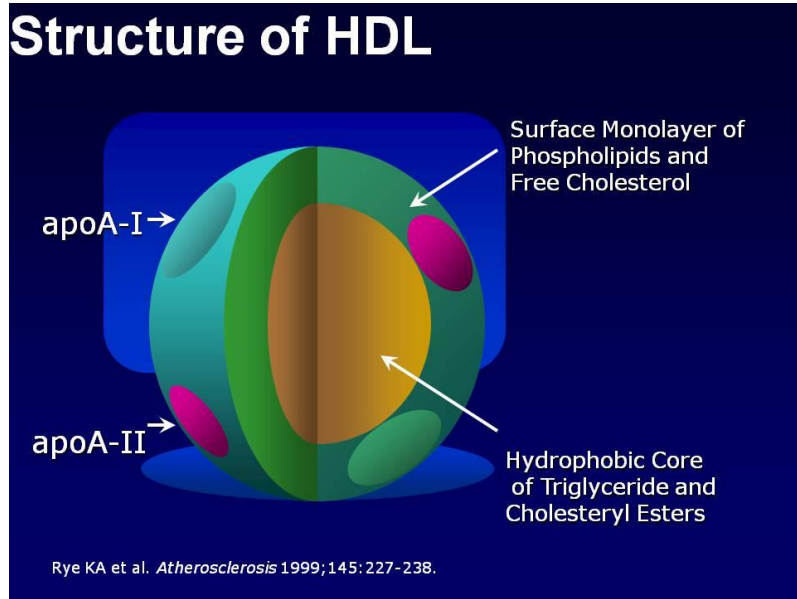
Apolipoprotein	Primary Source	Lipoprotein Association	Function
ApoA-I	Intestine, liver	HDL, chylomicrons	Structural protein for HDL Activates LCAT
ApoA-II	Liver	HDL, chylomicrons	Structural protein for HDL
ApoA-IV	Intestine	HDL, chylomicrons	Unknown
ApoA-V	Liver	VLDL, chylomicrons	Promotes LPL-mediated triglyceride lipolysis
ApoB-48	Intestine	Chylomicrons	Structural protein for chylomicrons
ApoB-100	Liver	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Structural protein for VLDL, LDL, IDL, Lp(a) Ligand for binding to LDL receptor
ApoC-I	Liver	Chylomicrons, VLDL, HDL	Unknown
ApoC-II	Liver	Chylomicrons, VLDL, HDL	Cofactor for LPL
ApoC-III	Liver	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibits lipoprotein binding to receptors
ApoD	Spleen, brain, testes, adrenals	HDL	Unknown
ApoE	Liver	Chylomicron remnants, IDL, HDL	Ligand for binding to LDL receptor
ApoH	Liver	Chylomicrons, VLDL, LDL, HDL	B ₂ glycoprotein I
ApoJ	Liver	HDL	Unknown
ApoL	Unknown	HDL	Unknown
ApoM	Liver	HDL	Unknown
Apo(a)	Liver	Lp(a)	Unknown

Note: HDL, high-density lipoprotein; LCAT, lecithin-cholesterol acyltransferase; VLDL, very low density lipoprotein; IDL, intermediate-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; Lp(a), lipoprotein A; LPL, lipoprotein lipase.

الجدول (2)

وسنتناول البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL بشيء من التفصيل .

البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL



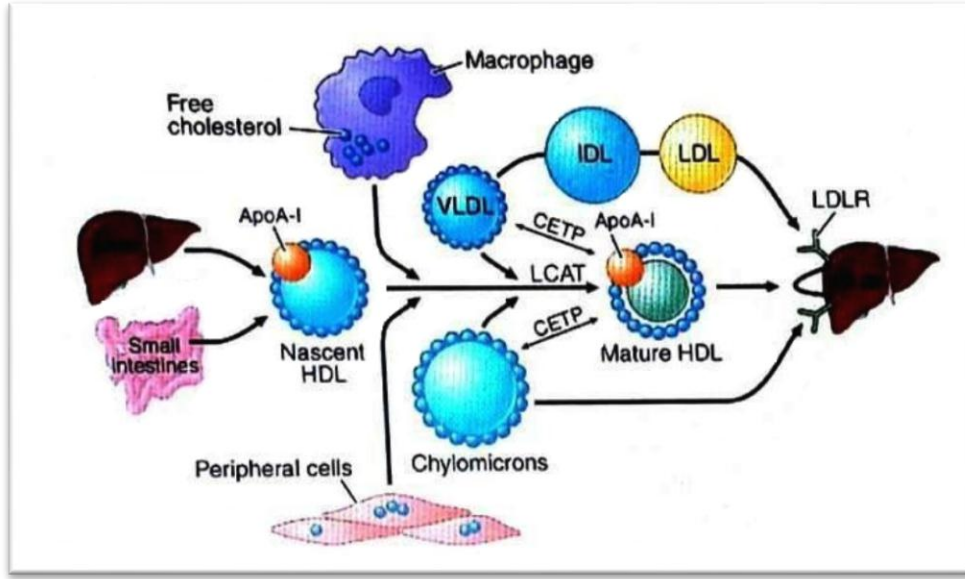
الشكل (3)

جميع الخلايا المنواة في الجسم تصنع الكولسترول ، لكن الخلايا الكبدية والخلايا المعوية هي فقط التي تستطيع أن تفرز الكولسترول بشكل فاعل ضمن الطرق الصفراوية أو إلى لمعة الأمعاء حيث يتم إفراز الكولسترول إلى الطرق الصفراوية بشكل مباشر أو بعد تحويله إلى حموض صفراوية ، يتم نقل الكولسترول في خلايا النسيج المحيطية من الأغشية البلاسمية للخلايا إلى الكبد والأمعاء بعملية معقدة تدعى: (17)

(النقل العكسي للكولسترول) (Reverse cholesterol transport) ويقوم بذلك جزيئات HDL. الشكل (4)

يتم تصنيع جزيئات HDL الناشئة (غير الناضجة) في الأمعاء وفي الكبد حيث يرتبط بروتين APO A-1 المفرز من الكبد أو الأمعاء مع الفوسفوليبيدات والكولسترول غير المؤستر، وينتج عن هذه العملية تشكيل جزيئات HDL القرصية الشكل والتي فيما بعد تحصل على كمية إضافية من الكولسترول غير المؤستر من المحيط ، وضمن جزيئة الـ HDL تتم أسترة الكولسترول بواسطة أنزيم (LCAT) وهو أنزيم بلازمي مرافق للـ HDL .

يتحرك الكولسترول المؤسّر الأكثر كرهًا للماء إلى لب جزيئة HDL وعندما يكتسب HDL مزيداً من الكولسترول المؤسّر يصبح كروي الشكل ،الشكل (3) ويتم نقل دسم وبروتينات إضافية إلى جزيئات HDL من على سطح الدقائق الكيلوسية وVLDLs أثناء انحلال الشحوم (lipolysis) وتنتقل جزيئات HDL-C إلى الكبد بطريقتين مباشر وغير مباشر . حيث يمكن نقل HDL – cholesteryl esters إلى البروتينات الشحمية الحاوية على APO B بالتبادل مع الشحوم الثلاثية وذلك بتوسط أنزيم (CETP) (البروتين الحامل للكولسترول المؤسّر) ، ومن ثم تتم إزالة الكولستريل استر من الدوران بواسطة LDLreceptor – mediated endocytosis ، ويمكن التقاط HDL-C مباشرة من قبل الخلايا الكبدية بواسطة مستقبلات خاصة تدعى المستقبلات الكانسة B1 (SR-B1). وهي مستقبلات موجودة على سطح الخلايا تتواسط نقلاً انتقائياً للشحوم إلى ضمن الخلايا .



استقلاب الـ HDL وعملية النقل العكسي للكولسترول

في هذه العملية يتم نقل الكولسترول من المحيط إلى الكبد ليفرز مع الصفراء . ينتج كلاً من الكبد والأمعاء جزيئات الـ HDL غير الناضجة (Nascent HDL) ، تلتقط هذه الجزيئات الكولسترول الحر من البالعات الكبيرة والخلايا المحيطية والذي يتأسر بواسطة LCAT وبالتالي تتشكل جزيئات الـ HDL الناضجة (Mature HDL) ، ويتم قبط الـ HDL-C بشكل انتقائي من قبل الكبد بواسطة SR-B1 (المستقبلات الكانسة B1) كما يمكن أن ينقل الكولسترول المؤسّر بواسطة CETP من الـ HDL إلى VLDL والدقائق الكيلوسية والتي يمكن أن يتم قبطها أيضاً من قبل الكبد .

الشكل (4)

تخضع جزيئات HDL لتعديلات واسعة ضمن البلازما بواسطة عدة أنواع من الأنزيمات الحالة للدسم والبروتينات الحاملة للدسم ، وينتهي تأثير البروتين الناقل للفوسفوليبيد بنقل الفوسفوليبيدات من البروتينات الشحمية المختلفة إلى HDL ، وبتأثير أنزيم (CETP) يصبح HDL المشبع بالشحوم الثلاثية الركيزة الأفضل لليباز الكبدي (HL) الذي يحلمه الشحوم الثلاثية والفوسفوليبيدات لتتكون جزيئات HDL الأصغر ، كما أن هناك أنزيم يدعى Endothelial lipase يقوم بحلمة فوسفوليبيدات الـ HDL مؤدياً إلى تشكيل جزيئات أصغر من HDL والتي يتم تدركها بسرعة أكبر .

وهكذا فإن إعادة صياغة HDL هي التي تؤثر على استقلاله ووظيفته وتراكمه في البلازما . الشكل (4)

يصنف البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL) اعتماداً على كثافته إلى صنفين :

• HDL 2 كثافته 1.063-1.125 g/ml

• HDL 3 كثافته 1.125-1.210 g/ml

ويشمل مجال كثافة HDL2 جزيئات HDL A-1 ، ويشمل مجال كثافة HDL 3 جزيئات HDL الحاوية على APO A-1 و APO A-2⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ وإن جزيئات HDL APO A-1 هي التي تلعب دوراً أساسياً في كنس الكولسترول⁽¹⁹⁾

وأظهرت العديد من الدراسات أن تراكيز HDL2 و APO A-1 البلازمية تشكل المؤشرات الأفضل للتنبؤ بالتصلب العصيدي والإصابة القلبية الوعائية⁽²⁰⁻²¹⁾

وعلى نقيض ذلك أظهرت دراسة The physicians Health Study وكذلك بعض التقارير الأخرى⁽²²⁻²³⁾ نسب ترافق متشابهة لـ HDL3 و HDL2 مع الداء القلبي الإكليلي ، وهذا يعكس اشتراك كلاً من الـ HDL2 و HDL3 في عملية النقل العكسي للكولسترول⁽²⁴⁾ .

إن معظم الدراسات التي تناولت معالجة اضطرابات شحوم الدم للوقاية من الداء القلبي الإكليلي (CHD) أجريت على مرضى لديهم ارتفاع في الكولسترول ناتج عن ارتفاع LDL-C . وعلى الرغم من أن اضطرابات أخرى في البروتينات الشحمية يمكنها أن تعرض أيضاً للتصلب العصيدي (atherosclerosis) ولكن

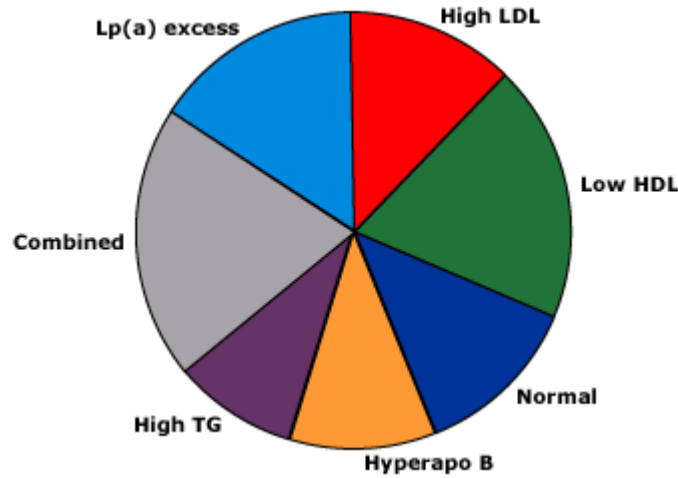
الدراسات التي ركزت على التداخلات الموجهة لتعديل هذه الاضطرابات قليلة ومحدودة (25).

إن ارتفاع HDL-C في المصل (< 60 مغ/دل) يترافق عادةً مع انخفاض خطورة الإصابة بالداء القلبي الإكليلي وبالتالي فإن ارتفاع LDL-C يمكن أن يكون أقل خطراً في هذه الحالة وهذا ما يحدث على الأغلب لدى النساء بشكل عام

HDL والداء الإكليلي

إن انخفاض مستوى HDL-C شائع لدى مرضى الداء القلبي الإكليلي CHD حيث تبين من خلال دراسات عديدة (23,26,27) ، إن انخفاض مستويات HDL-C أكثر شيوعاً عند المرضى ذوي احتشاء العضلة القلبية الأول مقارنة بغيرهم من الأسوياء والذين هم من نفس الشريحة العمرية (19 % مقابل 4 %)⁽²³⁾ الشكل (5) الجدول (3)

Lipoproteins and premature coronary heart disease



نسب حدوث اضطرابات الشحوم المختلفة عند الرجال الذين لديهم داء إكليلي باكراً (بعمر أقل من 60 سنة) .

Combined group تمثل مجموعة المرضى الذين لديهم أكثر من اضطراب في شحوم الدم ، فقط 12.5% لم تكن لديهم اضطرابات في شحوم الدم (Normal) في هذه الدراسة ، مقابل 58.5% في مجموعة شاهد (دون داء إكليلي) من نفس الفئة العمرية

Data from Genest, JJ, McNamara, JR, Ordovas, JM, et al, J Am Coll Cardiol 1992; 19:792.

الشكل (5)

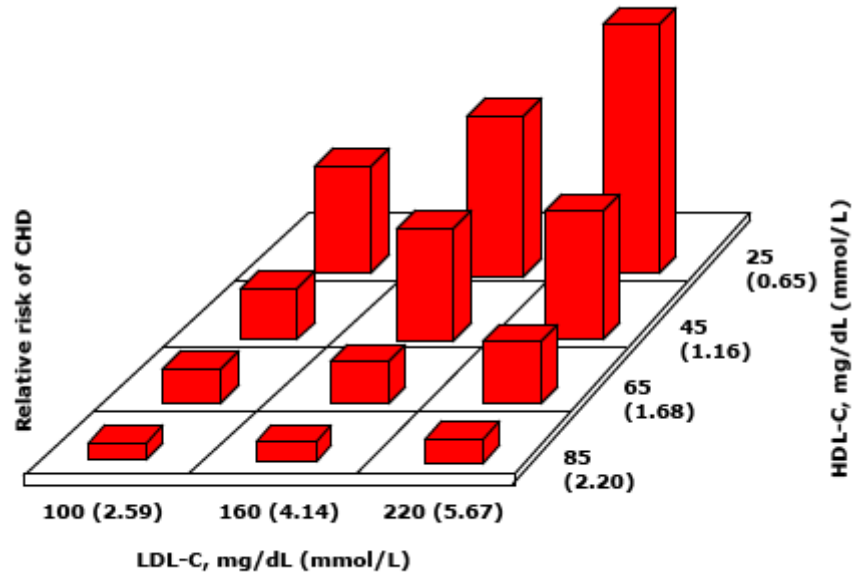
كما تبين أن وقوع الحوادث القلبية الإكليلية عند الناس الأسوياء تتناسب عكساً مع تراكيز HDL-C المصلية حيث أن المستويات المنخفضة من HDL-C أو ما يدعى بـ Hypoalphalipoproteinemia تترافق مع زيادة خطورة الإصابة بالداء القلبي الإكليلي الباكر (28,29) .

<i>HDL, mg/dL</i>	<i>Multiplier for cardiovascular risk</i>	
	<i>Men</i>	<i>Women</i>
30	1.82	-
35	1.49	-
40	1.22	1.94
45	1.00	1.55
50	0.82	1.25
55	0.67	1.00
60	0.55	0.80
65	0.45	0.64
70	-	0.52
75	Longevity syndrome	Longevity syndrome

العلاقة العكسية بين مستويات HDL والخطورة القلبية الوعائية عند الرجال والنساء

الجدول (3)

Risk of coronary heart disease is associated with high density lipoprotein cholesterol levels



المستويات المنخفضة من الـ HDL تترافق مع زيادة خطورة الـ CHD خصوصاً عندما تكون مستويات LDL مرتفعة ، وتقل الخطورة كلما ارتفعت مستويات HDL

Harper, Arch Intern Med 1999;159:1049.

الشكل (6)

وبناءً على البيانات المأخوذة من Framingham Heart Study فإن خطورة الإصابة باحتشاء العضلة القلبية تزداد بنسبة 25 % مع كل 5 مغ/دل انخفاض للـ HDL-C في المصل تحت القيم الوسطية للرجال والنساء .

وتعتبر مستويات HDL عامل تنبؤ جيد للحوادث القلبية الإكليلية عند المرضى الذين لديهم داء إكليلي مثبت وخاصةً أو لئك الذين لديهم مستويات من $LDL > 125$ مغ/دل حيث وجد أن كل 10 مغ/دل ارتفاع في HDL-C ينقص معدل الحدوث 29 % عند المرضى الذين لديهم $LDL > 125$ مغ/دل مقابل 10 % عند المرضى الذين لديهم $LDL \leq 125$ مغ/دل⁽³⁰⁾ ، وهذه العلاقة تم تقييمها أيضاً في دراسة تحليلية أجريت على دراسة Treating To New Targets Trial⁽³¹⁾ حيث يتبين التناسب العكسي بين مستويات الـ HDL-C وبين معدل حدوث الحوادث القلبية الإكليلية وذلك بغض النظر عن مستويات LDL لدى هؤلاء المرضى حيث انطبق ذلك حتى على المرضى الذين لديهم مستوى $LDL > 70$ مغ/دل .

HDL والتصلب العصيدي (Antiatherogenic properties)

لـ HDL تأثيرات متنوعة على جدر الأوعية الدموية تحد من تطور التصلب العصيدي هي (17):

❖ النقل العكسي للكوليسترول Revers cholesterol transport وهي العملية التي يتم من خلالها كنس وإزالة الكوليسترول من داخل الخلايا ومن اللويحات العصيدية في جدر الأوعية ويلعب فيها APO A-1 الدور الرئيسي .

❖ يمتلك HDL خواصاً مضادة للأكسدة antioxidaion والتي يمكن أن تكون ناتجة عن فعالية الأنزيمات المرافقة لـ HDL مثل أنزيم Paraxonase الذي يقوم بتنشيط أكسدة LDL (32).

❖ كما يلعب الـ HDL والـ APO A-1 دوراً في تنشيط التأهب للخثار المتواسط بالكالسيوم Calcium – induced procoagulation (33) وذلك من خلال المساهمة في تثبيت واستتباب الغشاء الخلوي للكريات الحمراء الذي يمنع انتشار الشحوم والليبيدات المتشردة عبر طبقتي الغشاء وهذا ضروري من أجل تفعيل البروثرومبين ، وهذا ما يقلل من تشكل الخثرات ضمن الأوعية الدموية .

❖ بالإضافة لدور HDL في صيانة وظيفة الخلايا البطانية للأوعية الدموية (34,24)

❖ المساهمة في خفض لزوجة الدم (35,36) وقد تمت ملاحظة التأثير الوقائي للـ HDL من التصلب العصيدي على الأشخاص الذين لديهم مستويات عالية من الـ HDL-C في المصل (< 75 مغ/دل) حيث ترافق ذلك مع طول فترة الحياة أو ما يدعى بمتلازمة طول العمر The longevity syndrome بالإضافة لخلو هؤلاء الأشخاص نسبياً من الداء القلبي الإكليلي)

(29,37) الجدول (3) ، أجريت دراسة على عائلات لديهم Familial

hyperalphalipoproteinemia تبين أن الرجال والنساء منهم يعيشون 5 إلى 7 سنوات أكثر من عامة الناس البيض في الولايات المتحدة الأمريكية

أسباب انخفاض HDL - C في المصل⁽³⁷⁾ :

يمكن أن يحدث انخفاض مستوى الـ HDL-C في المصل بإحدى الآليات التالية :

- نقص في تصنيع APO A-1 (عوز APO A-1) الناتج عن طفرة حذف تصيب المورثة المسؤولة عن تركيز الـ APO A-1 والموجودة على الصبغي 11 مما يؤدي إلى نقص شديد في مستويات الـ HDL وارتفاع في الكوليسترول الحر في النسج وفي البلازما وهذا ما يتظاهر سريرياً على شكل كزانتومات على راحة اليدين Xanthomas وغياب الشفافية في القرنية لدى هؤلاء المرضى ما يشبه عين السمك Fish eye syndrome .
الشكل (7)

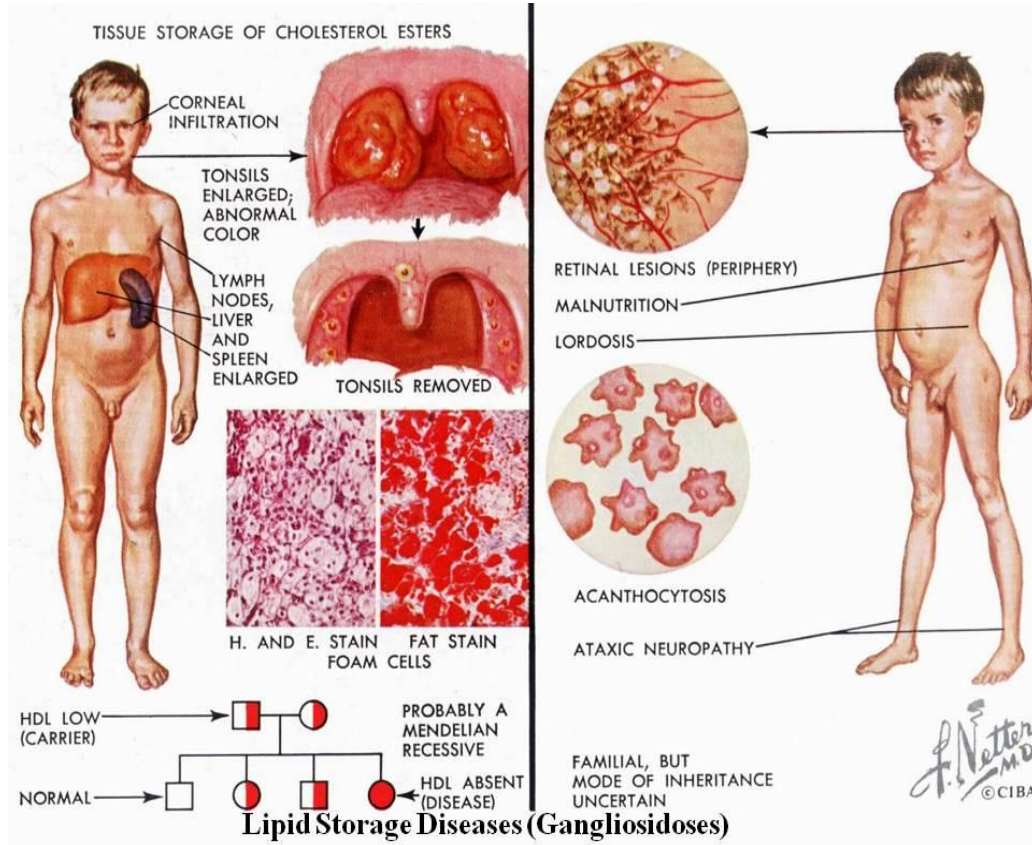


From Bankson, Cardiovascular Disease & NCEP ATP III

الشكل (7)

- زيادة في التخریب أو الاستهلاك كما في عوز HDL العائلي وداء تانجير Tangier disease الذي يتميز بمستويات HDL-C > 5 مغ/دل ومستويات منخفضة جداً الـ APO A-1 في الدوران مما يؤدي لتراكم الكوليسترول في الجهاز الشبكي البطاني ويتظاهر سريرياً بضخامة كبدية طحالية وضخامة في اللوزتين مع تلونهما باللون البرتقالي ، ويمكن أن يحدث اعتلال أعصاب محيطية (التهاب عصب وحيد متعدد) و يترافق داء تانجير مع حدوث داء وعائي عصيدي باكر ولكن ليس كما هو متوقع وذلك

لما يرافق هذا الداء من انخفاض في مستوى LDL-C والذي يقلل بدوره من الإصابة العصيدية . الشكل (8)



الشكل (8)

- تبدلات أنزيمية تؤثر في استقلاب HDL⁽³⁸⁾ الجدول (4)

Primary disorders causing low HDL levels

Disorder	Lipid levels	Confirmatory studies	Physical findings
Familial primary hypoalphalipoproteinemia	HDL <10th percentile in patient and in one first- degree or two second-degree relatives; TC and TG <90th percentile; no secondary cause of low HDL		Cataract s; corneal arcus
Nonfamilial hypoalphalipoproteinemia	Same as above except no relatives with HDL <10th percentile		
Familial hypoalphalipoproteinemia with hypertriglyceridemia	HDL <10th percentile, TC <90th percentile, and TG >90th percentile in patient and in one first- degree or two second-degree relatives; no secondary cause of low HDL	Reduced LPL activity	

الجدول (4)

- زيادة فعالية CETP البروتين الحامل للكولسترول المؤسّتر، والذي يتواسط عملية نقل الكولسترول المؤسّتر من الـ HDL إلى البروتينات الشحمية المشبعة بالشحوم الثلاثية وهذا ما يحدث عند الأشخاص الذين لديهم تراكيز طبيعية من TG مع انخفاض بمستوى HDL-C⁽³⁹⁾
- عوز الليبوبروتين ليباز LPL deficiency : وهذا ما يؤدي إلى نقص في HDL وارتفاع TG، حيث يقوم هذا الأنزيم بشكل طبيعي بتخفيض مستويات TG من خلال حلمة البروتينات الشحمية المشبعة بـ TG وتسهيل نقل الكولسترول منها إلى HDL . وقد تبين في أحد التقارير أن هذا النموذج (عوز LPL) موجود لدى 15 % من المرضى الذين لديهم داء قلبي وعائي باكراً⁽²⁶⁾.
- زيادة فعالية (HL) Hepatic TG Lipase حيث يقوم هذا الأنزيم بخفض HDL من خلال حلمة الشحوم الثلاثية والفوسفوليبيدات الموجودة في جزيئات HDL . زيادة فعالية هذا الأنزيم عادة ما توجد عند المرضى ذوي HDL المنخفض مع أو بدون ارتفاع في الشحوم الثلاثية TG .
- عوز LCAT وهذا الأنزيم يتواسط استرة الكولسترول المنضم لجزيئات HDL ، وعوز هذا الأنزيم ينتج عن اضطراب وراثي توصف جسمية مقهورة ويتميز هذا الداء بالانخفاض الشديد لمستوى HDL-C (عادةً أقل من 10 مغ/دل) مع ارتفاع في الشحوم الثلاثية وزيادة في نسبة الكولسترول الحر في الدوران ويتظاهر سريرياً بانعدام شفافية القرنية

الناتج عن توضع الكولسترول الحر في العدسات ويمكن أن يحدث أيضاً لدى هؤلاء المرضى فقر دم انحلالي وقصور كلوي مترقى يصل إلى القصور الكلوي النهائي ، ويعتمد التشخيص على معايرة LCAT في مخابر متخصصة .

- المقاومة للأنسولين Insulin resistance :
إن انخفاض تركيز HDL-C يعتبر أحد مكونات هذه المتلازمة التي تتميز ب : - البدانة - المقاومة للأنسولين - الداء السكري من النمط الثاني - اضطراب شحوم الدم - ارتفاع التوتر الشرياني وفي هذه الحالة يتكون اضطراب الشحوم المؤدي للتصلب العصيدي من انخفاض في HDL بالإضافة لارتفاع معتدل ب TG ومستويات طبيعية إلى مرتفعة من LDL⁽⁴⁰⁾

- عوز الألفا ليبوبروتين (HDL) البدئي :
Primary hypoalphalipoproteinemia والذي يحدث فيه نقص في تراكيز HDL في البلازما مع مستويات طبيعية نسبياً للكولسترول والشحوم الثلاثية ، مع غياب سبب واضح لنقص HDL وغياب العلامات السريرية لعوز LCAT أو داء تانجير تدعى هذه المتلازمة انخفاض HDL المعزول (Isolated low HDL

- الأدوية Drugs^(41,42) : يمكن أن تسبب بعض الأدوية انخفاض في مستويات HDL-C ومن هذه الأدوية :
- حاصرات بيتا Beta blockers - الستيروئيدات anabolic steroids - البنزوديازيبينات Benzodiazepines وهناك عوامل أخرى يمكن أن تؤدي لانخفاض HDL بشكل ثانوي مثل الأخماج الحادة والحالات الالتهابية ، كما أن معايرة HDL في المصل يمكن أن تعطي مستويات منخفضة كاذبة عند المرضى الذين لديهم Gammopathies⁽⁴³⁾ .

■ حالات ارتفاع مستويات HDL-C :

- **عوز CETP :** وهو اضطراب وراثي يصيب المورثة المسؤولة عن ترميز البروتين الحامل للكوليسترول استر (CETP) والذي يتوسط كما ذكرنا عملية نقل الكوليسترول المؤستر من HDL إلى البروتينات الشحمية الحاوية على APO B ويؤدي غياب هذا الأنزيم إلى نقص في استهلاك (تدرك) HDL وبالتالي زيادة في التراكيز البلازمية لجزيئات HDL الغنية بالكوليسترول الكبيرة الحجم ، حيث يمكن أن يصل تركيز HDL في المصل إلى < 150 مغ/دل ، ويحدث هذا العوز لـ CETP بشكل خاص عند المنحدرين من أصل ياباني .
- **فرط HDL العائلي** Familial hyperalphalipoproteinemia وهي صفة عائلية ومعظم الأشخاص في هذه الحالة لديهم انخفاض في خطورة الإصابة بالداء القلبي الإكليلي وزيادة في معدل الأعمار Increased Longevity .

■ النتائج السريرية لرفع مستوى HDL - C

إن فوائد رفع تراكيز HDL-C تم إثباتها من خلال عدة تجارب عشوائية ودراسات تحليلية متعددة المتغيرات للملاحظات المأخوذة من دراسات سريرية أجريت بهدف تخفيض LDL-C .

بينت هذه الدراسات أن رفع تركيز HDL-C عند المرضى الذين لديهم مستوى قاعدي منخفض للـ HDL له تأثير فعال في الوقاية الثانوية من الداء القلبي الإكليلي وفي خفض معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية ، والسكتة الدماغية (Stroke)، والنشبة الدماغية العابرة (TIA) ⁽⁴⁴⁾ ومن خلال الدراسات التي اعتمدت على التصوير بالأمواج فوق الصوتية داخل الشرايين الإكليلية (IVUS) فإن المرضى الذين تلقوا علاجاً بـ APO A-1 حدث لديهم نقص ملحوظ في حجم العسييدة الشريانية ضمن الشرايين الإكليلية مقارنة بالمجموعة التي تلقت علاجاً وهمياً ⁽⁴⁵⁾

■ معايير المعالجة لانخفاض HDL

بناءً على توصيات NCEP ATP 3 فإن المستويات التالية للـ HDL تعتبر ذات خطورة عالية للإصابة القلبية الوعائية (1):

1. $40 >$ مغ/دل عند الرجال

2. $50 >$ مغ/دل عند النساء

إن المستوى الهدف للـ HDL-C في معالجة المرضى ذوي HDL المنخفض لم يتم تحديده بدقة بعد ، ولكن ATP3 الصادر عن البرنامج الدولي للكلسترول يوصي بالمقاربة التالية في معالجة المرضى ذوي HDL-C المنخفض :

1. الهدف الأساسي في المعالجة هو LDL-C ويجب الوصول لهذا الهدف قبل معالجة انخفاض HDL .

2. التأكيد على معالجة زيادة الوزن

3. التأكيد على إيقاف التدخين

4. التأكيد على الضبط المثالي لأرقام سكر الدم عند السكريين

5. عندما يترافق انخفاض HDL مع ارتفاع TG (200-499 مغ/دل) يجب

أن نهتم أو لا بخفض الشحوم الثلاثية (non-HDL goals)

6. إذا كانت TG أقل من 200 مغ/دل أو أن هناك انخفاض HDL-C معزول

نعالج بـ Nicotinic acid أو Fibrate وتوجه المعالجة بهذه الحالة بشكل

أساسي لمرضى الداء القلبي الإكليلي (CHD) أو معادلات الداء القلبي

الإكليلي من حيث الخطورة مثل الداء السكري .

بالإضافة الى تغيير نمط الحياة (الرياضة وإيقاف التدخين وتخفيض الوزن)

ينصح بتعديل النمط الغذائي بحيث يتم التركيز على الحموض الدسمة وحيدة

اللاإشباع واستبعاد الحموض الدسمة المشبعة من الحمية الغذائية بالإضافة لإيقاف

الأدوية التي تساهم في خفض مستوى HDL مثل (حاصرات بيتا

، البنزوديازيبين، الأندروجينات) إن أمكن (41,42)

بالنسبة للأدوية الخافضة للشحوم فهي تمتلك تأثيرات مختلفة على HDL-C كما

هو موضح في الجدول(5) .

Average effects of different classes of lipid lowering drugs on serum lipids

Drug class	Serum LDL cholesterol	Serum HDL cholesterol	Serum triglycerides
Bile acid sequestrants	↓ 15 to 30 percent	0 to slight increase	No change*
Nicotinic acid	↓ 10 to 25 percent	↑ 15 to 35 percent	↓ 25 to 30 percent
HMG CoA reductase inhibitors	↓ 20 to 60 percent	↑ 5 to 10 percent	↓ 10 to 33 percent
Gemfibrozil	↓ 10 to 15 percent	↑ 5 to 20 percent•	↓ 35 to 50 percent
Fenofibrate (micronized form)	↓ 6 to 20 percent	↑ 5 to 20 percent•	↓ 41 to 53 percent
Cholesterol absorption inhibitors	↓ 17 percent	No change	No change
Neomycin	↓ 20 to 25 percent	No change	No change
Omega 3 fatty acidsΔ	↑ 4 to 49 percent	↑ 5 to 9 percent	↓ 23 to 45 percent

↑: increase; ↓: decrease.

* Serum triglyceride levels may increase in patients with preexisting hypertriglyceridemia.

• Increases of 20 percent are seen in patients with very high triglycerides; increases of 5 percent are more typical with fibrate monotherapy in patients with lower triglycerides.

الجدول (5)

يعتبر النيكوتينيك أسيد الدواء الأكثر فعالية لرفع HDL أما المرضى الذين لا يتحملون النيكوتينيك أسيد فيمكن أن يعالجوا بالفibrates أو الستاتينات .

وقد أثبتت قضية أخرى حول الـ HDL وهي حول ما إذا كانت جزيئات HDL وظيفية فعلاً عند المرضى الذين لديهم مستويات عالية من HDL ، حيث أنه في إحدى الدراسات التي تضمنت مرضى لديهم مستوى عالي من تركيز HDL-C ولديهم أمراض إكليلية وجد أن جزيئات HDL لديهم لا تقوم بوظيفتها بشكل كاف وبناءً على ذلك فإنه يتوقع في المستقبل أن بيولوجيا HDL-C سوف تتعدى معايير التراكيز السكونية إلى المعايير الوظيفية لخواص الـ HDL المضادة للتصلب العصيدي⁽⁴⁷⁾.

اضطراب شحوم الدم *Dyslipidemia* ⁽⁴¹⁾

- A. تصنيف فريدريكسون Fredrickson classification يعتمد هذا التصنيف لاضطرابات الشحوم على نماذج الرحلان الكهربائي للبروتينات الشحمية ، وبالرغم من ذكره في الأدب الطبي إلا أن قيمته السريرية محدودة .
- B. اضطرابات الشحوم البدئية : وغالباً ما تكون هذه الاضطرابات وراثية المنشأ .
- C. اضطرابات شحوم الدم الثانوية : وهي عبارة عن تظاهرات لحالات مرضية أخرى مرافقة أو تكون ناتجة من تناول أنواع محددة من الأدوية ، وإن الخط الأول لمعالجة هذه الاضطرابات يجب أن يوجه للتحكم بالداء المستبطن الذي أدى لهذا الاضطراب أو الحد من استعمال الأدوية المسببة إن أمكن ، وأحياناً لا يمكن تشخيص اضطرابات الشحوم البدئية ما لم يتم نفي الحالات المسببة أو التحكم بها . الجدول (6)

Underlying disorder	Lipoproteins	Chol	TG
Obesity	↑ VLDL, ↓ HDL, (↑ LDL)	(↑)	↑
Insulin resistance/type 2 diabetes	↑ VLDL, ↓ HDL, (↑ LDL)	(↑)	↑
Uncontrolled type 1 diabetes	↑ VLDL, ↓ HDL	(↑)	↑↑
Alcohol	↑ VLDL, ↑ HDL	↔	↑↑
Hypothyroidism	↑ LDL, (↑ VLDL)	↑	(↑)
Pregnancy	↑ VLDL, ↑ HDL	↑/↓	↑
Nephrotic syndrome	↑ VLDL, ↑ LDL	↑	(↑)
Chronic renal failure	↑ VLDL, ↑ LDL	(↑)	↑
Obstructive liver disease	↑ Lp-X	↑	↔
Acromegaly	↑ VLDL, ↓ HDL, (↑ LDL)	(↑)	↑
Growth-hormone deficiency	↑ VLDL, ↑ LDL	↑	↑
Cushing syndrome	↑ VLDL, ↓ HDL, (↑ LDL)	(↑)	↑
Dysglobulinemia	↑ VLDL, ↑ LDL	↑	↑
Glycogen storage disease	↑ VLDL	(↑)	↑
Sphingomyelinase deficiency	↑ LDL	↑	↔
Anorexia nervosa	↑ LDL	↑	↔
Lipodystrophies	↑ VLDL, (↓ HDL, ↑ LDL)	(↑)	↑
Acute intermittent porphyria	↑ LDL	↑	↔
Estrogens	↑ VLDL, ↑ HDL, ↓ LDL	↓	↑
Raloxifene	↓ LDL	↓	↔
Tamoxifen	↑ VLDL, ↓ LDL	↓	↑
Progestins	↓ VLDL, ↓ HDL, ↑ LDL	↑	↓
Aromatase inhibitors	↓ VLDL, ↑ HDL	↔	↓
Androgens	↓ VLDL, ↓ HDL, ↑ LDL	↑	↓
Glucocorticoids	↑ VLDL, ↓ HDL, (↑ LDL)	(↑)	↑
Thiazides, beta-blockers	↑ VLDL, (↑ LDL)	(↑)	↑
Isotretinoin	↑ VLDL, (↓ HDL)	↔	↑
Cyclosporin	↑ LDL, (↑ VLDL)	↑	↔
Interferon-α	↑ VLDL, ↓ HDL	↔	↑
HIV protease inhibitors	↑ VLDL, ↓ HDL, (↑ LDL)	(↑)	↑
Atypical antipsychotics	↑ VLDL, ↓ HDL, (↑ LDL)	(↑)	↑

(), possible increase/decrease; Chol, cholesterol; HDL, high-density lipoproteins; LDL, low-density lipoproteins; TG, triglycerides; VLDL, very-low-density lipoproteins.

الجدول (6)

تأثير الداء السكري على استقلاب البروتينات الشحمية

إن مرضى الداء السكري من النمط الأول عادةً ليس لديهم ارتفاع في شحوم الدم في حال كانوا يخضعون لضبط جيد لسكر الدم ، لكن الحمض الكيتوني السكري يتشارك في كثير من الأحيان مع ارتفاع الشحوم الثلاثية الناتج عن زيادة إنتاج الكبد للحموض الدسمة الحرة (12) .

بينما مرضى الداء السكري من النمط الثاني عادةً ما يكون لديهم اضطراب في شحوم الدم حتى وإن كانوا يخضعون لضبط جيد نسبياً لسكر الدم ، حيث أن المستويات المرتفعة للأنسولين والمقاومة للأنسولين التي تترافق مع النمط الثاني للداء السكري تؤثر بشكل ملحوظ على استقلاب الدسم على الشكل التالي :

1. النقص في فعالية LPL تؤدي للضعف في تدرك الدقائق الكيلوسية

وال VLDLs

2. كما يحدث أيضاً زيادة في تحرر الحموض الدسمة الحرة من النسيج الشحمية

3. زيادة إنتاج الحموض الدسمة من الكبد

4. زيادة إنتاج الكبد لـ VLDL

وبالتالي فإن مرضى الداء السكري نمط 2 لديهم عدة اضطرابات في شحوم الدم تتضمن (15 ، 44) :

- ارتفاع في تركيز الشحوم الثلاثية TG

- زيادة كثافة LDL

- انخفاض في تركيز HDL-C

وعند بعض المرضى السكريين وخاصةً أولئك ذوي الإصابات الوراثية في استقلاب الشحوم قد يحدث لديهم ارتفاع شديد في الشحوم الثلاثية مما يؤدي لحدوث التهاب في البنكرياس .

ارتفاع مستوى LDL-C في البلازما عادةً ليس أحد تظاهرات الداء السكري وإنما يقترح وجود اضطراب بدئي في شحوم الدم لدى المريض أو أنه يدل على تطور اعتلال كلوي ناتج عن الداء السكري Diabetic nephropathy

المرضى الذين يحدث لديهم حثل شحمي (Lipodystrophy) ولديهم بالأساس مقاومة صريحة للأنسولين ترتفع لديهم مستويات VLDL والدقائق الكيلوسية في البلازما بشكل ملحوظ .

وبناءً على توصيات الجمعية الأمريكية للداء السكري (ADA) والجمعية الأمريكية لأمراض القلب (AHA) فإن أولويات المعالجة لاضطرابات الشحوم هي :

1. خفض LDL-C
2. رفع مستوى HDL-C
3. خفض الشحوم الثلاثية TG

وتعتمد الاستراتيجية في المعالجة على نموذج اضطراب البروتينات الشحمية لدى المريض والمعالجة البدئية لجميع أشكال اضطرابات الشحوم يجب أن تتضمن تغيير النمط الغذائي ، بالإضافة لنفس التعديلات في نمط الحياة المنصوح بها للمرضى غير السكريين (إيقاف التدخين ، ضبط ضغط الدم ، إنقاص الوزن ، زيادة الفعالية الحركية)

التوصيات الغذائية للأشخاص الذين لديهم داء سكري (DM) مشابهة لتلك التي توصي بها الجمعية الدولية للكولسترول (NCEP) وتتضمن :

زيادة الوارد من الدسم وحيدة اللاإشباع والكربوهيدرات وإنقاص الوارد من الدسم المشبعة والكولسترول ، وعلى الرغم من أهميتها فإن الاستجابة للحمية الغذائية عادة ما تكون غير كافية (أقل من 10 % انخفاض في LDL) وإن الضبط الجيد لسكر الدم يمكن أن يخفض مستوى الشحوم الثلاثية كما أن له فائدة في رفع مستوى HDL . وتعد الستاتينات (HMG coA reductase inhibitors) الخيار الأفضل لخفض الـ LDL ، ووفقاً لتوصيات ADA و AHA فإن القيم الهدف لشحوم الدم عند المرضى السكريين ($age > 40 y$) بدون داء قلبي وعائي هي :

- LDL > 100 مغ/دل
- TG > 150 مغ/دل
- HDL < 40 مغ/دل عند الرجال ، HDL < 50 مغ/دل عند النساء

والسبب الجوهرى لهذه القيم الهدفية عند مرضى السكري هو أن خطورة الداء القلبي الإكليلي لديهم معادلة لها عند المرضى غير السكريين والذين لديهم احتشاء عضلة قلبية سابق .

وعند المرضى الذين أعمارهم فوق 40 سنة توصي ADA بإضافة الستاتين لخفض LDL 30-40 % بغض النظر عن المستوى القاعدي لـ LDL ، أما إذا كان المريض معروف أن لديه داء قلبي وعائي توصي ADA بـ LDL > 70 مغ/دل .

تمتلك الفيبرات (Fibrates) بعض الفائدة والكفاية ويجب أن تؤخذ بعين الاعتبار عندما يكون مستوى الـ HDL منخفضاً مع ارتفاع بسيط في LDL ، والمعالجة المشاركة بالستاتينات والفيبرات أو خافضات الشحوم الأخرى مثل (ezetimibe , niacin) يمكن أن تكون مطلوبة للوصول للـ LDL و HDL الهدف ، لكن مشاركة (statin / Fibrate) تزيد من إمكانية حدوث التأثيرات الجانبية مثل الانحلال العضلي .

يزيد النيكوتينيك أسيد (Nicotinic acid) بشكل فعال مستويات HDL ويمكن استعماله لدى المرضى السكريين ولكن الجرعات العالية منه (< 2 g / اليوم) يمكن أن تسيئ لضبط السكر وتزيد المقاومة للأنسولين⁽⁴⁶⁾ .

الدراسة العملية

مخطط الدراسة العملية

- خلفية البحث وأهميته
- هدف البحث
- مواد وطرائق الدراسة :
- مكان وزمان الدراسة
- تصميم الدراسة
- طرق الدراسة ومراحل العمل
- مواد الدراسة
- حجم العينات
- معايير الاشتمال
- معايير الاستبعاد
- الفرضية البحثية
- الدراسة الإحصائية
- نتائج الدراسة ومناقشتها
- مقارنة النتائج مع نتائج الدراسة العالمية
- الخلاصة
- التوصيات

خلفية البحث وأهميته

- يعتبر الداء السكري معادلاً للداء القلبي الإكليلي من حيث أهمية ودرجة ضبط اضطراب الشحوم⁽¹⁾، وتوصي الجمعية الأمريكية للداء السكري (ADA) بالمسح السنوي لقيم شحوم الدم عند مرضى الداء السكري⁽²⁾، وتعتبر أن الهدف في ضبط قيم الشحوم لدى مرضى الداء السكري هو:

HDL أكثر من 40 ملغ/دل عند الرجال

وأكثر من 50 ملغ/دل عند النساء

LDL أقل من 100 ملغ/دل .

TG أقل من 150 ملغ/دل .

وقد أظهرت دراسات عديدة انخفاضاً في نسبة الوفيات عند مرضى الداء القلبي الوعائي في حال الضبط المحكم لاضطراب شحوم الدم.

- يتميز اضطراب شحوم الدم عند مرضى الداء السكري نمط 2 بانخفاض قيم HDL⁽³⁾ ويعد انخفاض HDL عامل خطورة مستقل للإصابة القلبية الوعائية⁽⁴⁾ وبالتالي فإن معالجته يمكن أن تساهم في تعديل خطورة الداء القلبي الوعائي عند مرضى الداء السكري نمط 2.
- ومن الملاحظ جود فوارق في مستويات HDL بين الأعراق المختلفة مثل ارتفاعه لدى اليابانيين وانخفاضه لدى الآسيويين الجنوبيين .

هناك العديد من الدراسات العالمية التي تناولت هذا الموضوع ومن أهمها الدراسة الأوروبية التي أجريت في باريس عام 2007 والتي أظهرت أن متوسط HDL أخفض بشكل ملحوظ عند مرضى الداء السكري نمط 2 مقارنةً بغير السكريين .

هدف البحث

- دراسة قيم HDL عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني الذين يتلقون علاجاً لاضطراب الشحوم في مجتمعنا ومقارنتها مع قيم HDL عند المرضى غير السكريين ويتلقون علاجاً لاضطراب الشحوم.

مواد وطرائق الدراسة

- مكان الدراسة : مشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي
- زمن الدراسة : سنة كاملة
- تصميم الدراسة : الدراسة من نمط " Mean difference "

(المقارنة بين متوسطي مجموعتين) "Case control"

المجموعة الأولى : مرضى داء سكري نمط 2 ولديهم اضطراب في شحوم الدم ويتلقون علاجاً لاضطراب الشحوم .

المجموعة الثانية : مرضى ليس لديهم داء سكري ، ولديهم اضطراب في شحوم الدم ويتلقون علاجاً لاضطراب الشحوم .

وستتم المقارنة بين متوسطي قيم HDL عند المجموعتين .

■ طرق الدراسة ومراحل العمل

- تصميم ورقة استبيان
- اختيار المرضى الذين لديهم اضطراب في شحوم الدم ويتلقون علاجاً لاضطراب الشحوم لمدة لا تقل عن ثلاثة أشهر من بين المراجعين للعيادات الداخلية والغدية والقلبية .
- تصنيف المرضى ضمن مجموعتين :
 - مرضى لديهم داء سكري نمط 2
 - ومرضى ليس لديهم داء سكري
- الحصول على قيم شحوم الدم لكل مريض (- Total cholesterol - LDL - HDL - TG) وذلك اعتماداً على عينة دم واحدة صباحية بعد

- صيام 14 ساعة بحيث تتم المعايرة في مخبر مشفى المواساة أو
مخبر مشفى الأسد الجامعي " الجهاز المستخدم من نوع Hitachi ".
- قياس الطول والوزن ومحيط الخصر وحساب BMI (مشعر كتلة الجسم) لكل مريض .
 - ملء ورقة الاستبيان لكل مريض
 - حساب المتوسط لكل قيمة من قيم شحوم الدم ضمن المجموعة الواحدة والمقارنة بين متوسطات القيم عند المجموعتين .
 - دراسة النتائج التي تم الحصول عليها ومقارنتها بالدراسات العالمية
 - وأخيراً التوصيات .

■ مواد الدراسة :

سيتم الاعتماد على :

- ورقة استبيان لكل مريض تملأ اعتماداً على القصة المرضية والفحص السريري ونتائج التحاليل المخبرية.

ورقة جمع المعلومات (الاستبيان)

اسم المريض : الجنس : العمر : العمل :

الهاتف : التاريخ :

التدخين :

☐ غير مدخن ☐ مدخن سابق ☐ مدخن حالي

☐ أقل من باكييت/يوم ☐ أكثر من باكييت/يوم

الكحول : ☐ لا ☐ نعم الكمية : التواتر :

☐ داء سكري نمط 2

☐ BMI ☐ الوزن ☐ الطول

☐ محيط الخصر ☐ الضغط الشرياني

معالجة الداء السكري :

Insulin ☐ Sulfonylureas ☐ Metformin ☐
Thiazolidinediones ☐
Alpha-glucosidase inhibitors ☐
GLP1- agonists ☐
DPP4 inhibitors ☐

معالجة اضطراب الشحوم :

Flovastatin ☐ Atorvastatin ☐
Pravastatin ☐ Simvastatin ☐
Rosovastatin ☐ Fibrate ☐
Ezitimibe ☐ Nicotinic acid ☐
Bile acid sequestrants ☐

ممارسة الرياضة : ☐ لا ☐ نعم

مشي يومي (أكثر من 3 أيام / أسبوع) :

☐ نصف ساعة / يوم ☐ ساعة ☐ أكثر من ساعة

المسافة :

2 كم أكثر من 2 كم

1 كيلومتر
رياضات أخرى :

التحاليل المخبرية :

HDL LDL
Glucose
Cr-clearance
Alt

Total cholesterol
TG
Creatinin
Ast

معلومات أخرى :

■ حجم العينات :

حجم كل من المجموعتين 154 مريض
الحجم الكلي للعينه 308 مريض
وبذلك نحصل على نتائج بفاصلة ثقة 95% .

■ معايير الاشتمال : تشمل الدراسة مرضى ذكور

- أعمارهم أكثر من 18 سنة
- لديهم اضطراب شحوم بدئي بدون داء سكري
- أو اضطراب شحوم مترافق مع الداء السكري نمط 2

■ معايير الاستبعاد : يستبعد من الدراسة

- مرضى الداء الكلوي المزمن و مرضى زرع الكلية
- مرضى الداء السكري من النمط الأول
- مرضى الاحتشاء الحاد خلال الأسابيع الستة السابقة لبدء الدراسة .

الفرضية البحثية

انخفاض مستوى البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL) شائع عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني الذين يتلقون علاجاً معدلاً لاضطراب الشحوم .

الدراسة الإحصائية :

تم الاعتماد على البرنامج الإحصائي SPSS الإصدار 13

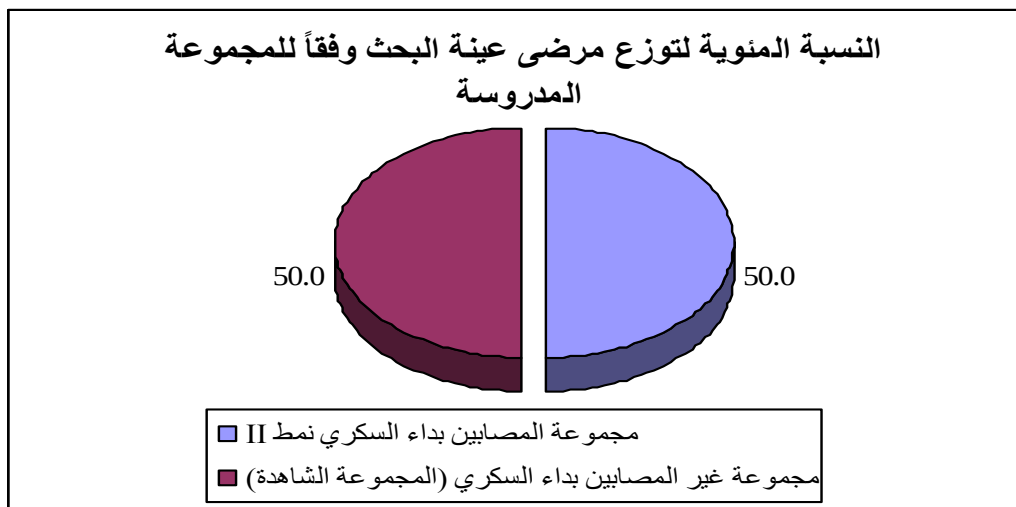
أولاً - وصف العينة:

كانت عينة البحث مؤلفة من 308 مرضى من الذكور كانوا جميعاً مصابين باضطرابات شحوم وجميعهم يتلقون علاجاً معدلاً لاضطراب الشحوم وتراوح أعمارهم بين 25 و 95 عاماً وكانوا مقسمين إلى مجموعتين رئيسيتين اثنتين متساويتين وفقاً للإصابة بالداء السكري نمط 2 (مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2، مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)) ، وقد كان توزع المرضى في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والعمر كما يلي:

1 - توزع المرضى في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

جدول رقم (1) يبين توزع المرضى في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

النسبة المئوية	عدد المرضى	المجموعة المدروسة
50.0	154	مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2
50.0	154	مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)
100	308	المجموع

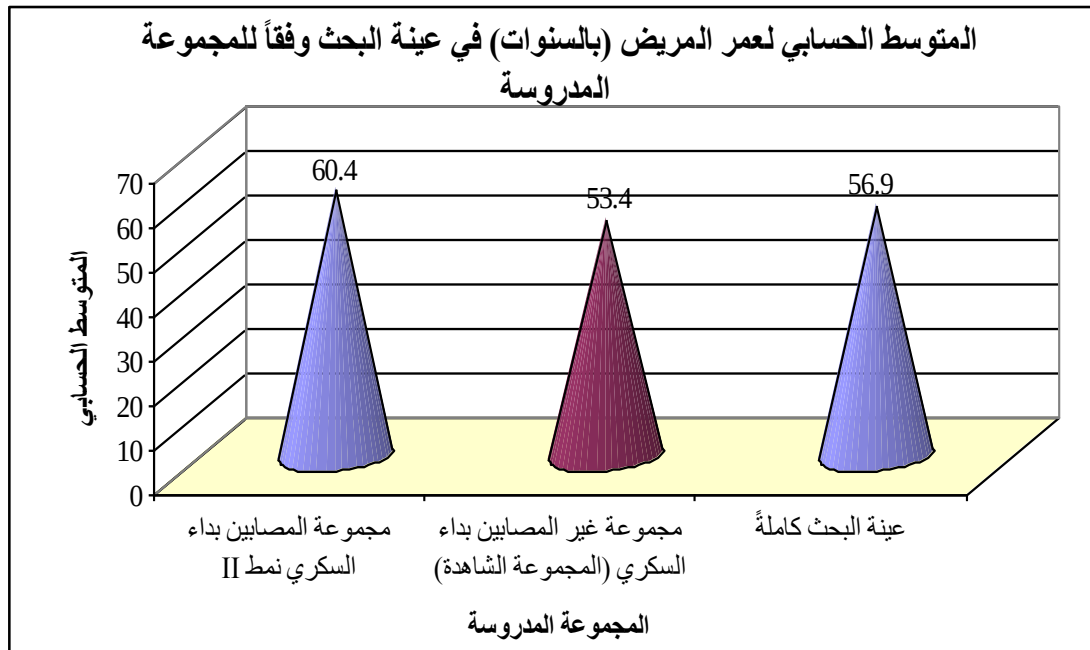


مخطط رقم (1) يمثل النسبة المئوية لتوزع المرضى في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

2 – المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

جدول رقم (2) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عمر المريض (بالسنوات)	مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2	154	40	95	60.4	9.6
	مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)	154	25	80	53.4	11.7
	عينة البحث كاملة	308	25	95	56.9	11.2



مخطط رقم (2) يمثل المتوسط الحسابي لأعمار المرضى في عينة البحث (بالسنوات) وفقاً للمجموعة المدروسة.

ثانياً - الدراسة الإحصائية التحليلية:

تم الاستقصاء عن عادة التدخين وعادة تناول الكحول وممارسة الرياضة وتم قياس طول المريض (بالسنتيمترات) ووزن المريض (بالكغ) وتم حساب قيمة مؤشر كتلة الجسم BMI وتم تحديد درجة البدانة * وتم قياس محيط الخصر (بالسنتيمترات) ** وتم الاستقصاء عن حالة الضغط الدموي لكل مريض في عينة البحث.

كما تم إجراء التحاليل الدموية المناسبة لقياس وحساب كل من (تركيز الكوليسترول الكلي Cholesterol ، تركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL ، تركيز البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL ، تركيز الشحوم الثلاثية TG ، تركيز سكر الدم Glucose) لكل مريض في عينة البحث.

ثم تمت دراسة تأثير المجموعة المدروسة على قيم كل من المتغيرات المقاسة والمحسوبة

BMI* (Body mass index) (مؤشر كتلة الجسم) : يعتبر حساب BMI هو الطريقة التي يعتمد عليها في تقييم درجة البدانة ، وتحسب كما يلي :

$$\text{BMI}(\text{Kg}/\text{m}^2) = \text{body Weight (Kg)} \div \text{height (meters)}^2$$

ويصنف BMI وفقاً لمنظمة الصحة العالمية كما يلي :

نقص وزن : $\text{BMI} < 18.5$

وزن طبيعي : $\text{BMI} \geq 18.5 \text{ to } 24.9$

زيادة وزن : $\text{BMI} \geq 25 \text{ to } 29.9$

بدانة : $\text{BMI} \geq 30$

** محيط الخصر :

إن زيادة البدانة المركزية (زيادة محيط الخصر) تتوافق مع زيادة المراضة وزيادة نسبة الوفيات حيث أن المرضى ذوي البدانة المركزية والتي تدعى أيضاً البدانة الحشوية لديهم زيادة في خطر الإصابة بأمراض القلب والسكري وارتفاع الضغط الشرياني واضطراب الشحوم .

وعند الآسيويين فإن محيط الخصر عند الإناث $< 80 \text{ cm}$

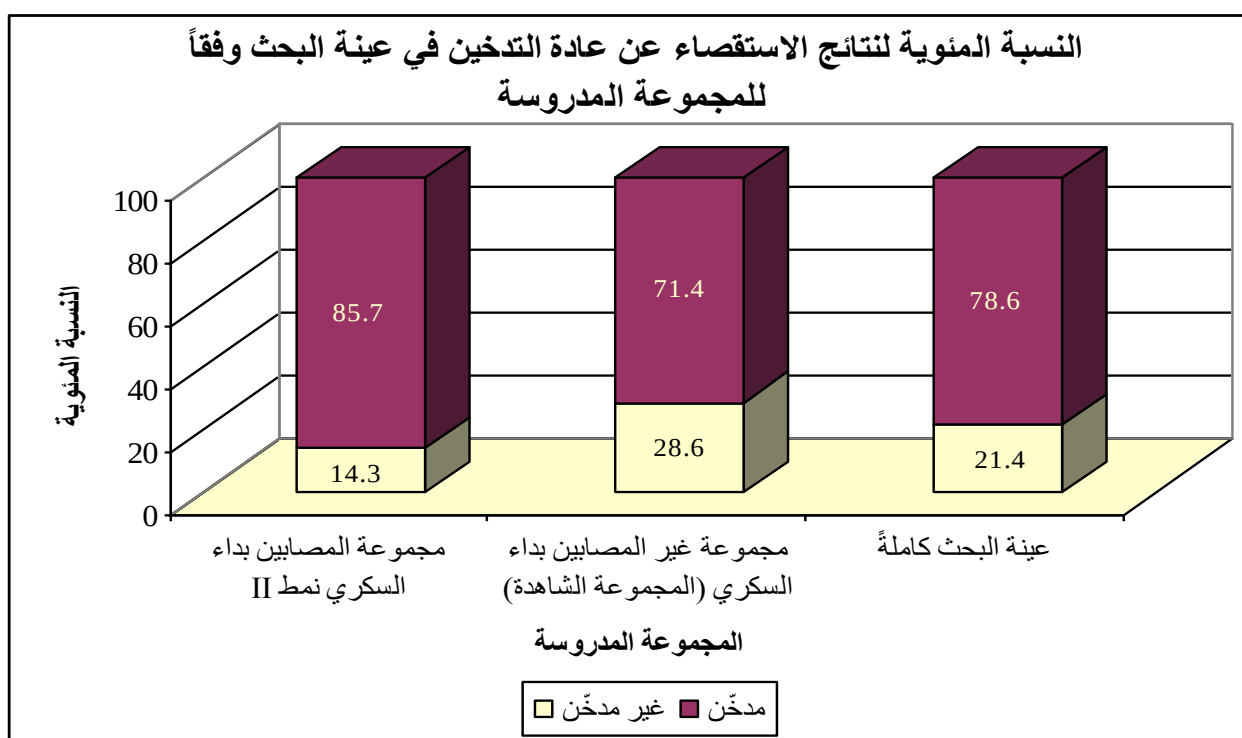
وعند الرجال $< 90 \text{ cm}$ يعتبر غير طبيعي (بدانة مركزية)

1 - دراسة نتائج الاستقصاء عن خصائص مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

➤ نتائج الاستقصاء عن عادة التدخين في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

جدول رقم (3) يبين نتائج الاستقصاء عن عادة التدخين في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

النسبة المئوية			عدد المرضى			المجموعة المدروسة
المجموع	مدخن	غير مدخن	المجموع	مدخن	غير مدخن	
100	85.7	14.3	154	132	22	مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2
100	71.4	28.6	154	110	44	مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)
100	78.6	21.4	308	242	66	مرضى عينة البحث كاملة

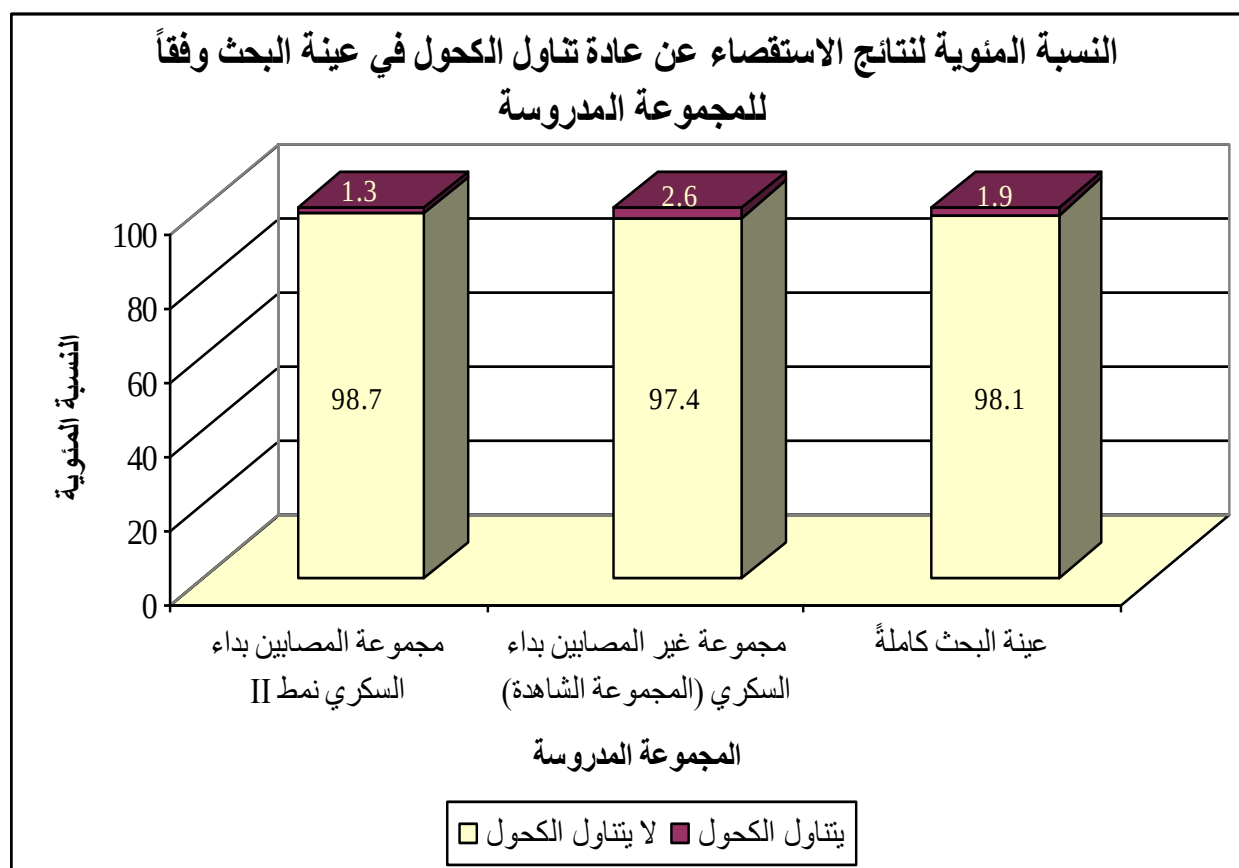


مخطط رقم (3) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عادة التدخين في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

نتائج الاستقصاء عن عادة تناول الكحول في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

جدول رقم (4) يبين نتائج الاستقصاء عن عادة تناول الكحول في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

النسبة المئوية			عدد المرضى			المجموعة المدروسة
المجموع	يتناول الكحول	لا يتناول الكحول	المجموع	يتناول الكحول	لا يتناول الكحول	
100	1.3	98.7	154	2	152	مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2
100	2.6	97.4	154	4	150	مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)
100	1.9	98.1	308	6	302	مرضى عينة البحث كاملة



مخطط رقم (4) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عادة تناول الكحول في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

❖ **نتائج الاستقصاء عن ممارسة الرياضة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:**

جدول رقم (5) يبين نتائج الاستقصاء عن ممارسة الرياضة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

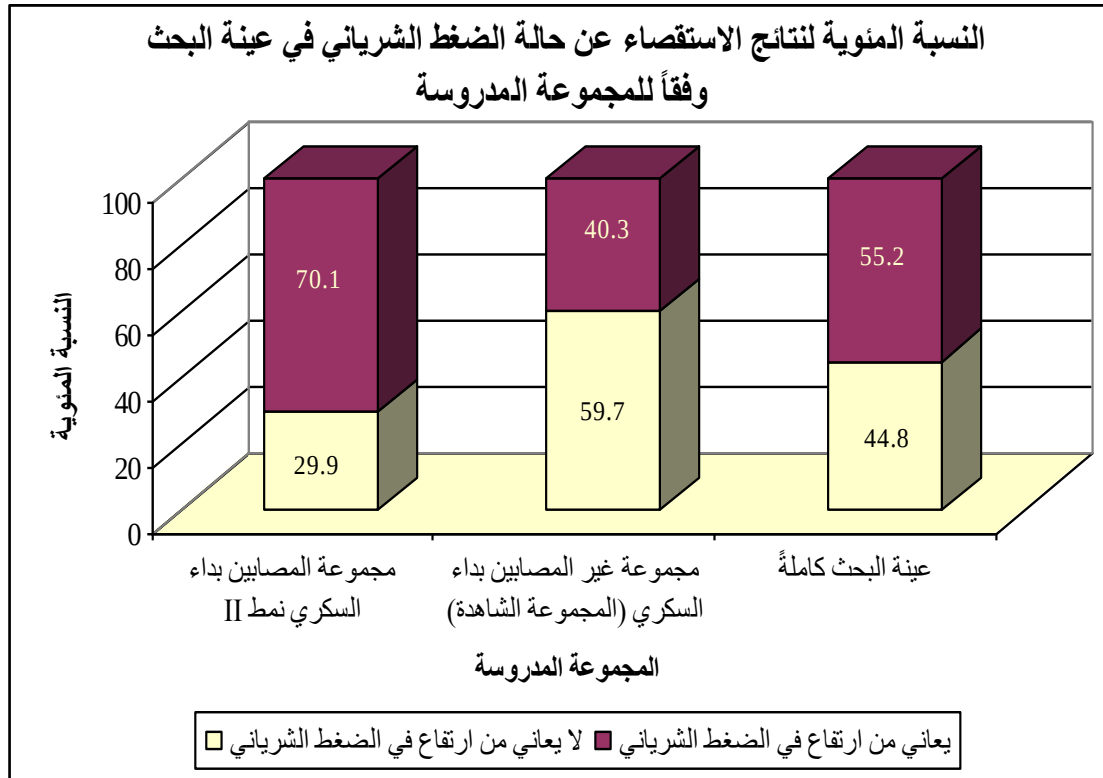
النسبة المئوية			عدد المرضى			المجموعة المدروسة
المجموع	يمارس الرياضة	لا يمارس الرياضة	المجموع	يمارس الرياضة	لا يمارس الرياضة	
100	0	100	154	0	154	مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2
100	0	100	154	0	154	مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)
100	0	100	308	0	308	مرضى عينة البحث كاملة

يبين الجدول أعلاه أن جميع مرضى عينة البحث لا يمارسون الرياضة .

❖ **نتائج الاستقصاء عن حالة الضغط الشرياني في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:**

جدول رقم (6) يبين نتائج الاستقصاء عن حالة الضغط الشرياني في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

النسبة المئوية			عدد المرضى			المجموعة المدروسة
المجموع	يعاني من ارتفاع في الضغط الشرياني	لا يعاني من ارتفاع في الضغط الشرياني	المجموع	يعاني من ارتفاع في الضغط الشرياني	لا يعاني من ارتفاع في الضغط الشرياني	
100	70.1	29.9	154	108	46	مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2
100	40.3	59.7	154	62	92	مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)
100	55.2	44.8	308	170	138	مرضى عينة البحث كاملة

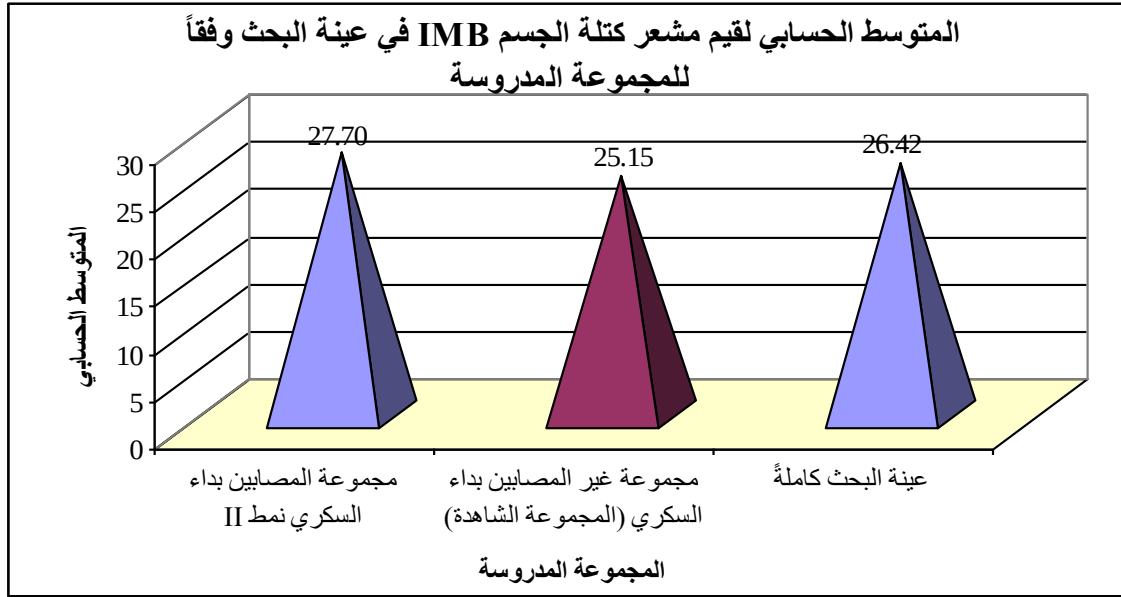


مخطط رقم (5) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن حالة الضغط الشرياني في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

❖ المتوسط الحسابي لقيم مؤشر كتلة الجسم BMI في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

جدول رقم (7) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم مؤشر كتلة الجسم BMI في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مؤشر كتلة الجسم BMI	مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2	154	20.8	33.1	27.70	2.80
	مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)	154	20.8	29.4	25.15	2.40
	عينة البحث كاملة	308	20.8	33.1	26.42	2.90



مخطط رقم (6) يمثل المتوسط الحسابي لقيم مشعر كتلة الجسم BMI في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

❖ دراسة دلالة الفروق بين المجموعتين المدروستين في متوسط قيم مشعر كتلة الجسم BMI في عينة البحث:

تم إجراء اختبار T ستودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر كتلة الجسم BMI بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث كما يلي:

جدول رقم (8) يبين نتائج اختبار T ستودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر كتلة الجسم BMI بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة
مشعر كتلة الجسم BMI	8.570	0.000

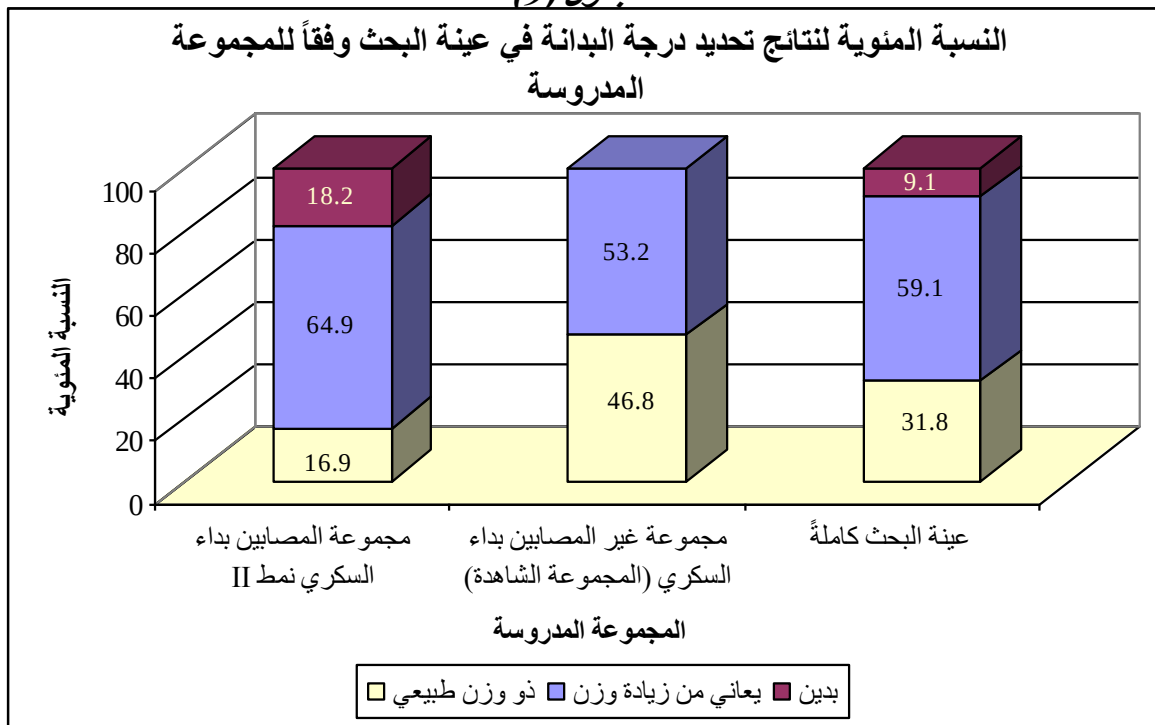
يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة (P-Value) أصغر بكثير من القيمة 0.05 ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر كتلة الجسم BMI بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث ،

وبدراسة قيم المتوسطات الحسابية نستنتج أن قيمة متوسط قيم BMI في مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 كانت أكبر منها في مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث.

❖ نتائج تحديد درجة البدانة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

النسبة المئوية				عدد المرضى				المجموعة المدروسة
المجموع	بدین	يعاني من زيادة وزن	ذو وزن طبيعي	المجموع	بدین	يعاني من زيادة وزن	ذو وزن طبيعي	
100	18.2	64.9	16.9	154	28	100	26	مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2
100	0	53.2	46.8	154	0	82	72	مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)
100	9.1	59.1	31.8	308	28	182	98	مرضى عينة البحث كاملة

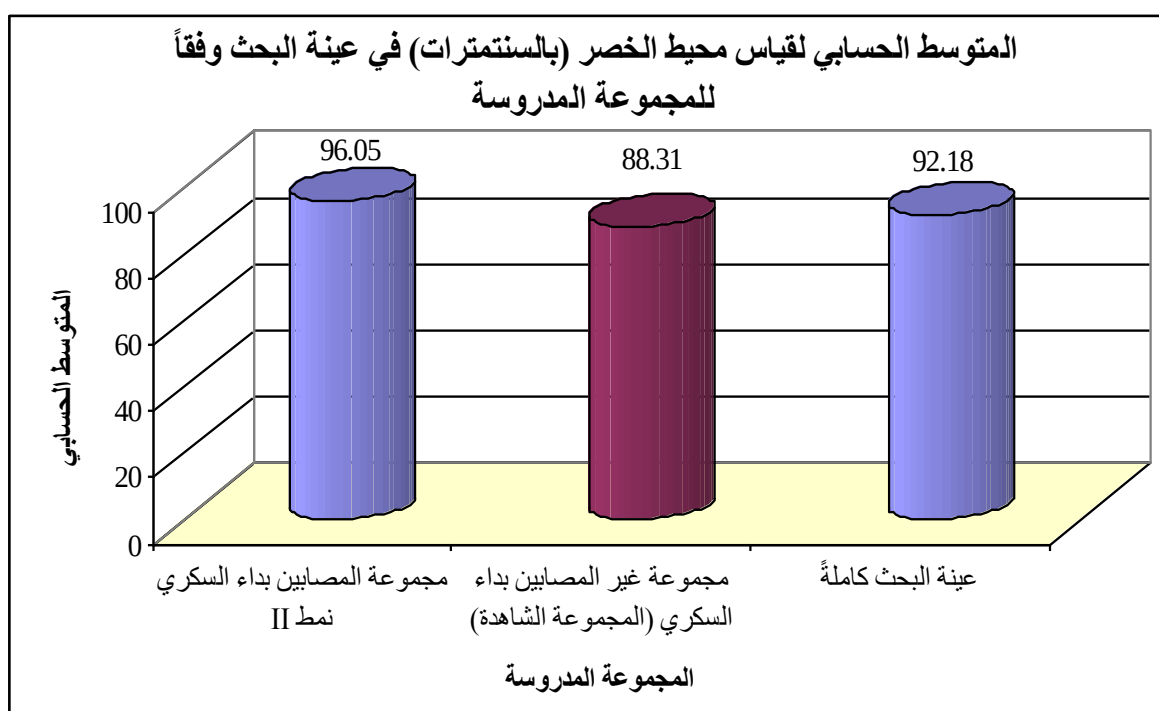
جدول (9)



مخطط رقم (7) يمثل النسبة المئوية لنتائج تحديد درجة البدانة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

❖ المتوسط الحسابي لقيم محيط الخصر في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:
جدول رقم (10) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري
لقيم محيط الخصر (بالسنتيمترات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدرّس	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
محيط الخصر (بالسنتيمترات)	مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2	154	75	115	96.05	7.94
	مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)	154	65	110	88.31	10.19
	عينة البحث كاملة	308	65	115	92.18	9.91



مخطط رقم (8) يمثل المتوسط الحسابي لقيم محيط الخصر (بالسنتيمترات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

❖ دراسة دلالة الفروق بين المجموعتين المدروستين في متوسط قيم محيط الخصر في عينة البحث:

تم إجراء اختبار T-ستيوذنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم محيط الخصر (بالسنتيمترات) بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2

ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث كما يلي:

جدول رقم (11) يبين نتائج اختبار Tستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم محيط الخصر (بالسنتمترات) بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
محيط الخصر (بالسنتمترات)	7.433	0.000	**

- : لا توجد فروق دالة، * : دالة عند مستوى الدلالة 0.05، ** : دالة عند مستوى الدلالة 0.01

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم محيط الخصر (بالسنتمترات) بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث، وبدراسة قيم المتوسطات الحسابية نستنتج أن قيم متوسط قيم محيط الخصر (بالسنتمترات) في مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 كانت أكبر منها في مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث.

2-دراسة المتغيرات الدموية:

❖ تأثير المجموعة المدروسة على قيم المتغيرات الدموية في عينة البحث:
تم إجراء اختبار Tستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كل من المتغيرات الدموية المقاسة والمحسوبة (تركيز الكولسترول الكلي Cholesterol، تركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL، تركيز البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL، تركيز الشحوم الثلاثية TG، تركيز سكر الدم Glucose) بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث كما يلي:

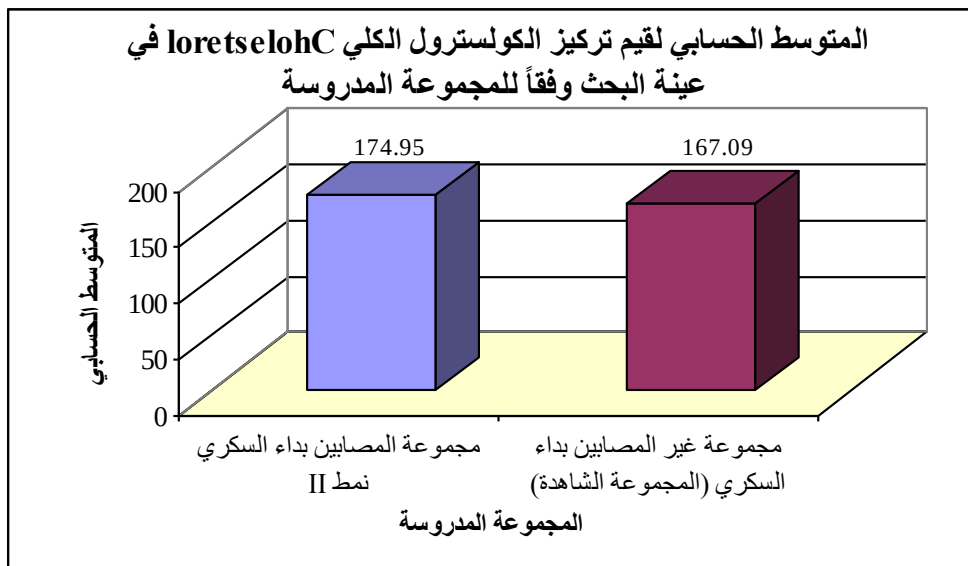
جدول رقم (12) يبين نتائج اختبار Tستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كل من المتغيرات الدموية بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث.

المتغير المدروس	مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2					مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)					قيمة t المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى			
تركيز الكولسترول الكلي Cholesterol	154	174.95	39.09	73	250	154	167.09	56.87	67	392	1.413	0.159	-
تركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL	154	81.31	16.13	44	139	154	79.90	18.51	38	140	0.716	0.475	-
تركيز البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL	154	37.44	7.85	26	62	154	46.55	15.71	24	92	-6.434	0.000	**
تركيز الشحوم الثلاثية TG	154	241.17	99.41	94	450	154	191.57	82.67	60	543	4.760	0.000	**
تركيز سكر الدم Glucose	154	167.88	66.53	100	493	154	98.18	29.98	65	118	11.853	0.000	**

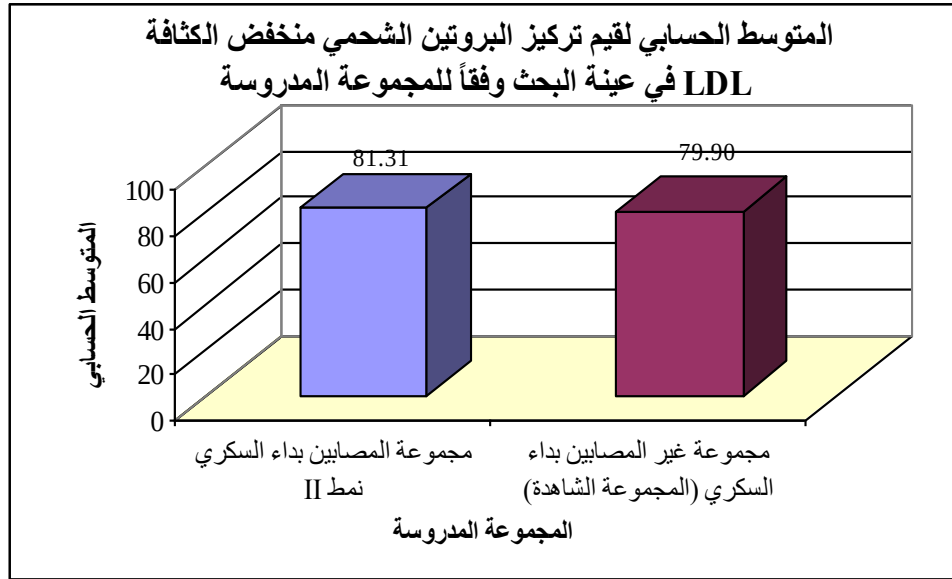
- : لا توجد فروق دالة، * : دالة عند مستوى الدلالة 0.05، ** : دالة عند مستوى الدلالة 0.01

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة (P -Value) أصغر بكثير من القيمة 0.05 بالنسبة لكل من تركيز HDL وتركيز TG وتركيز سكر الدم Glucose ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم كل من المتغيرات المذكورة بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث، وبدراسة قيم المتوسطات الحسابية نستنتج أن قيم تركيز الـ HDL في مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 كانت أصغر منها في مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) ، ونستنتج أن قيم كل من تركيز الشحوم الثلاثية TG وتركيز سكر الدم Glucose في مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 كانت أكبر منها في مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث.

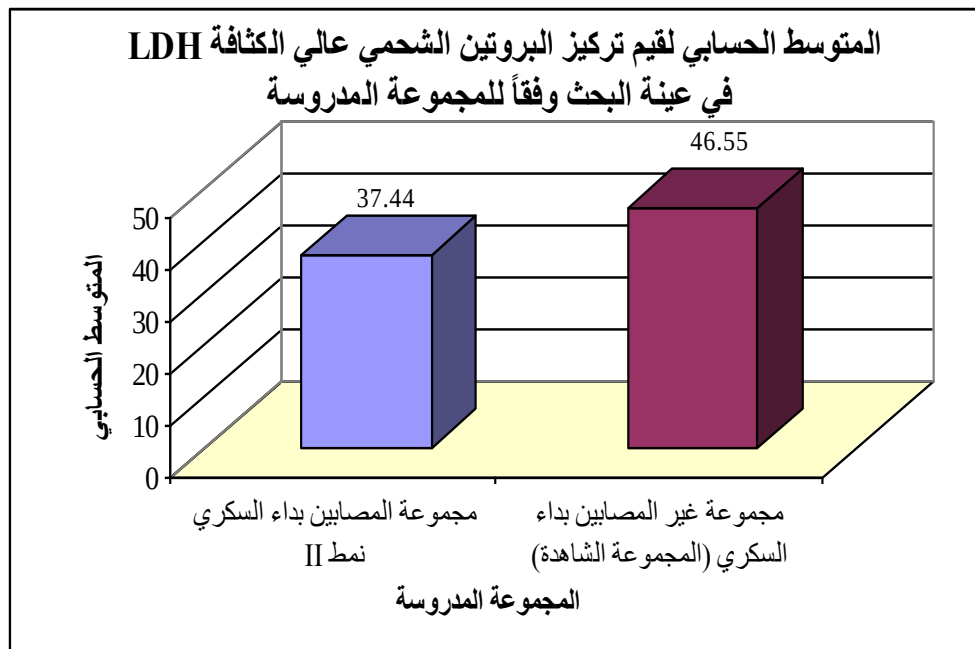
أما بالنسبة لكل من تركيز الكولسترول الكلي Cholesterol وتركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL فيلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة (P -Value) أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط كل من تركيز الكولسترول الكلي Cholesterol وتركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث.



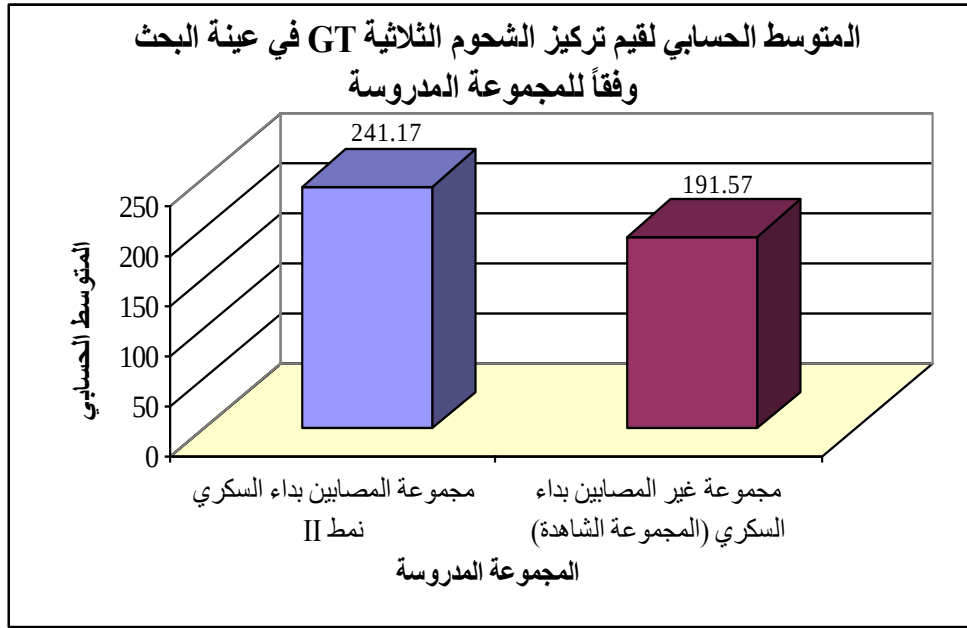
مخطط رقم (9) يمثل المتوسط الحسابي لقيم تركيز الكولسترول الكلي Cholesterol في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.



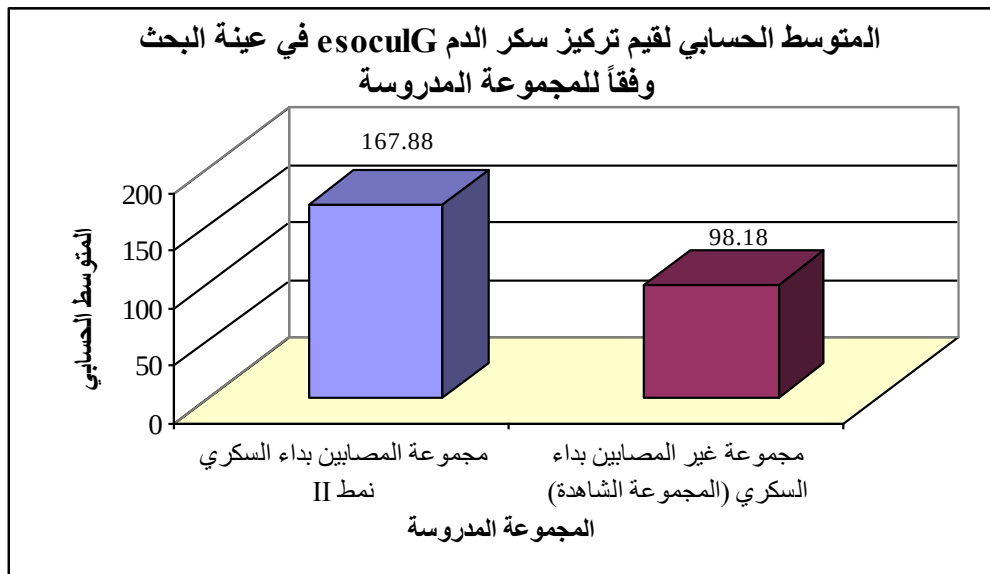
مخطط رقم (10) يمثل المتوسط الحسابي لقيم تركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.



مخطط رقم (11) يمثل المتوسط الحسابي لقيم تركيز البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.



مخطط رقم (12) يمثل المتوسط الحسابي لقيم تركيز الشحوم الثلاثية TG في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

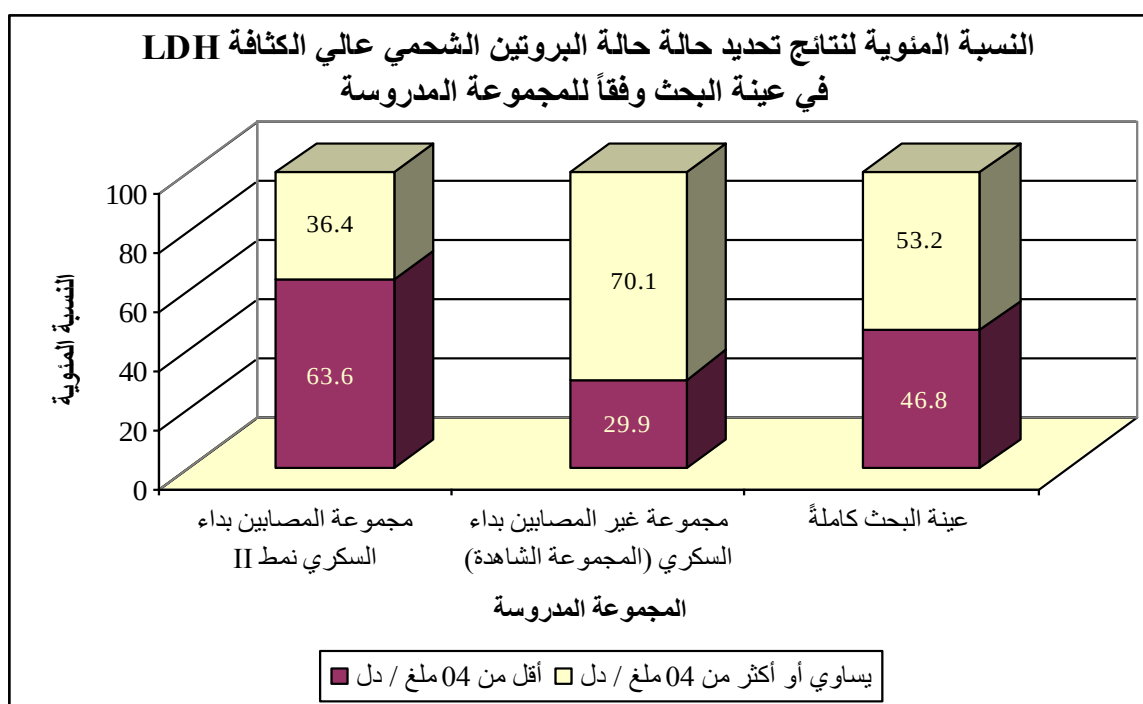


مخطط رقم (13) يمثل المتوسط الحسابي لقيم تركيز سكر الدم Glucose في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

❖ نتائج تحديد حالة البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

جدول رقم (13) يبين نتائج تحديد حالة البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

النسبة المئوية			عدد المرضى			المجموعة المدروسة
المجموع	أقل من 40 ملغ / دل يساوي أو أكثر من 40	أقل من 40 ملغ / دل	المجموع	أقل من 40 ملغ / دل يساوي أو أكثر من 40	أقل من 40 ملغ / دل	
100	36.4	63.6	154	56	98	مجموعة المصابين بداء السكري نمط II
100	70.1	29.9	154	108	46	مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)
100	53.2	46.8	308	164	144	مرضى عينة البحث كاملة



مخطط رقم (14) يمثل النسبة المئوية لنتائج تحديد حالة البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

❖ **دراسة دلالة الفروق بين المجموعتين المدروستين في تكرارات حالة البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL في عينة البحث:**

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حالة البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث كما يلي:

جدول رقم (14) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حالة HDL بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث.

المتغيران المدروسان = حالة البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL × المجموعة المدروسة				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
308	17.633	2	0.000	**

- : لا توجد فروق دالة، * : دالة عند مستوى الدلالة 0.05، ** : دالة عند مستوى الدلالة 0.01

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات حالة البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL بين مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 ومجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث، وبدراسة جدول التكرارات والنسب المئوية يُلاحظ أن نسبة المرضى الذين كان لديهم تركيز أقل من 40 ملغ/دل في مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 كانت أكبر منها في مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة) في عينة البحث.

❖ **دراسة العلاقة بين مشعر كتلة الجسم BMI وقيم كل من المتغيرات الدموية المدروسة وفقاً للمجموعة المدروسة:**

تم حساب معامل الارتباط بيرسون لدراسة دلالة العلاقة بين مشعر كتلة الجسم BMI وقيم كل من المتغيرات الدموية المدروسة في عينة البحث ، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

جدول رقم (15) يبين نتائج حساب معامل الارتباط بيرسون لدراسة دلالة العلاقة بين BMI وقيم كل من المتغيرات الدموية المدروسة في عينة البحث ، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير الأول = مشعر كتلة الجسم BMI												
عينة البحث كاملة				مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)				مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2				المتغير الثاني:
الجهة والشدة وقيمة مستوى الدلالة	قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى		الجهة والشدة وقيمة مستوى الدلالة	قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى		الجهة والشدة وقيمة مستوى الدلالة	قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى		
.	0.146	0.083	308	.	0.225	0.098	154	.	0.988	0.001	154	تركيز الكوليسترول الكلي Cholesterol
.	0.800	-0.014	308	.	0.092	-0.136	154	.	0.449	0.061	154	تركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL
-	0.000	-0.270	308	.	0.249	-0.093	154	-	0.001	-0.254	154	تركيز البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL
+	0.000	0.294	308	+	0.001	0.276	154	.	0.054	0.156	154	تركيز الشحوم الثلاثية TG
+	0.001	0.187	308	.	0.779	0.023	154	.	0.121	-0.126	154	تركيز سكر الدم Glucose

": لا توجد علاقة ارتباط، "+" : علاقة طردية ضعيفة، "++" : علاقة طردية متوسطة، "+++" : علاقة طردية قوية أو قوية جداً، "-" : علاقة عكسية ضعيفة، "--" : علاقة عكسية متوسطة، "---" : علاقة عكسية قوية أو قوية جداً

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة (P-Value) أصغر من القيمة 0.05 بالنسبة لتركيز البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL في مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2 وفي عينة البحث كاملة ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد

علاقة ارتباط خطية ذات دلالة إحصائية بين مشعر كتلة الجسم BMI وتركيز HDL في مجموعة المصابين بالداء السكري نمط 2 ، وبما أن الإشارة الجبرية لمعامل الارتباط الموافقين لتركيز HDL كانت سالبة نستنتج أن كلاً من العلاقتين الموافقتين كانت علاقة عكسية (أي أن ارتفاع قيم BMI يترافق مع انخفاض تركيز HDL) ، وبما أن القيم المطلقة لمعاملات الارتباط المذكورة كانت قريبة من القيمة 0.3 أو أقل نستنتج أن كلاً من العلاقات الموافقة كانت ضعيفة الشدة ويمكن إهمالها في عينة البحث.

❖ دراسة العلاقة بين درجة البدانة وقيم كل من المتغيرات الدموية المدروسة وفقاً للمجموعة المدروسة:

تم حساب معامل الارتباط سبيرمان لدراسة دلالة العلاقة بين متغير درجة البدانة وقيم كل من المتغيرات الدموية المدروسة في عينة البحث ، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

جدول رقم (16) يبين نتائج حساب معامل الارتباط سبيرمان لدراسة دلالة العلاقة بين متغير درجة البدانة وقيم كل من المتغيرات الدموية المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير الأول = درجة البدانة												المتغير الثاني:
عينة البحث كاملة				مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)				مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2				
الجهة والشدة قيمة مسوى الدلالة	قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى		الجهة والشدة قيمة مسوى الدلالة	قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى		الجهة والشدة قيمة مسوى الدلالة	قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى		
.	0.080	0.100	308	.	0.165	0.113	154	.	0.885	-0.012	154	تركيز الكوليسترول الكلي Cholesterol
.	0.315	0.057	308	.	0.539	-0.050	154	.	0.129	0.123	154	تركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL
-	0.000	-0.301	308	-	0.005	-0.224	154	-	0.006	-0.223	154	تركيز البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL
+	0.000	0.304	308	+	0.001	0.262	154	+	0.007	0.215	154	تركيز الشحوم الثلاثية TG
+	0.000	0.343	308	.	0.230	0.097	154	.	0.355	0.075	154	تركيز سكر الدم Glucose

": لا توجد علاقة ارتباط، "+": علاقة طردية ضعيفة، "++": علاقة طردية متوسطة، "+++": علاقة طردية قوية أو قوية جداً، "-": علاقة عكسية ضعيفة، "--": علاقة عكسية متوسطة، "---": علاقة عكسية قوية أو قوية جداً

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة (P-Value) أصغر من القيمة 0.05 بالنسبة لتركيز البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL مهما كانت المجموعة المدروسة وفي عينة البحث كاملة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين درجة البدانة وتركيز HDL في مجموعة المصابين بالداء السكري نمط 2، وبما أن الإشارة الجبرية لمعاملات الارتباط الموافقة لتركيز HDL كانت سالبة نستنتج أن كلاً من العلاقات الموافقة كانت عكسية (أي أن زيادة درجة البدانة تترافق مع انخفاض تركيز HDL)، وبما أن القيم المطلقة لمعاملات الارتباط المذكورة كانت قريبة من القيمة 0.3 أو أقل

نستنتج أن كلاً من العلاقات الموافقة كانت ضعيفة الشدة ويمكن إهمالها في عينة البحث.

❖ دراسة العلاقة بين محيط الخصر وقيم كل من المتغيرات الدموية المدروسة وفقاً للمجموعة المدروسة:

تم حساب معامل الارتباط بيرسون لدراسة دلالة العلاقة بين متغير محيط الخصر (بالسنتمترات) وقيم كل من المتغيرات الدموية المدروسة في عينة البحث ، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

جدول رقم (17) يبين نتائج حساب معامل الارتباط بيرسون لدراسة دلالة العلاقة بين متغير محيط الخصر (بالسنتمترات) وقيم كل من المتغيرات الدموية المدروسة في عينة البحث ، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير الأول = محيط الخصر (بالسنتمترات)											
عينة البحث كاملة				مجموعة المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)				مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2			
الجهة والشدة وقيم مسوى	الدلالة	قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى	الجهة والشدة وقيم مسوى	الدلالة	قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى	الجهة والشدة وقيم مسوى	الدلالة	قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى
+	0.021	0.131	308	.	0.165	0.113	154	.	0.211	0.101	154
.	0.789	0.015	308	.	0.218	-0.100	154	.	0.073	0.145	154
-	0.002	-0.172	308	.	0.496	-0.055	154	.	0.849	-0.015	154
+	0.000	0.307	308	+	0.002	0.242	154	+	0.004	0.228	154
+	0.006	0.156	308	.	0.315	-0.082	154	.	0.213	-0.101	154

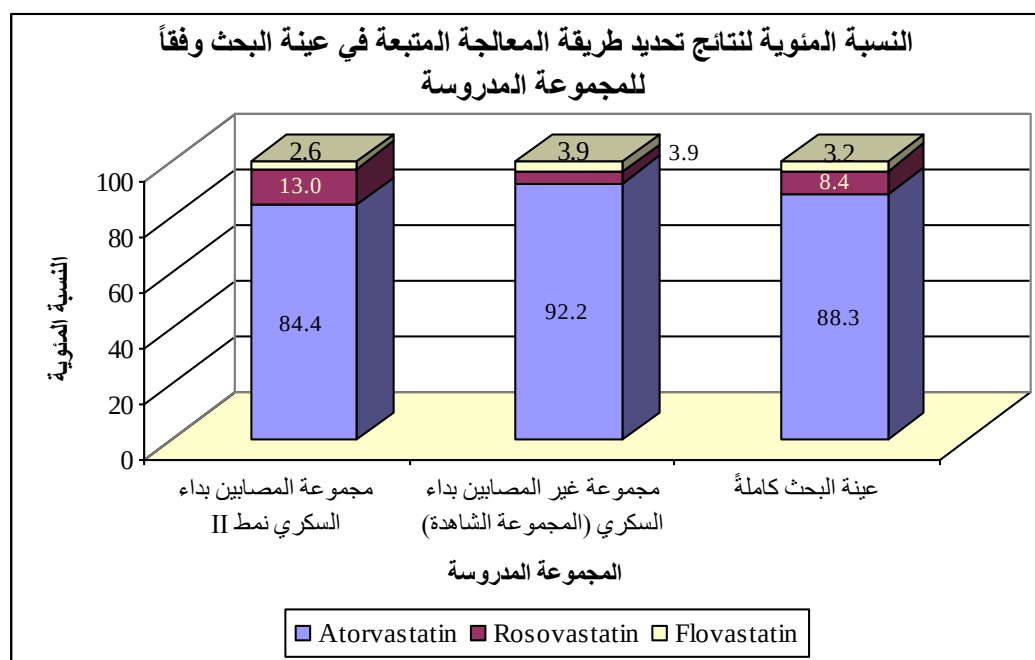
" : لا توجد علاقة ارتباط ، "+" : علاقة طردية ضعيفة ، "++" : علاقة طردية متوسطة ، "+++" : علاقة طردية قوية أو قوية جداً ، "-" : علاقة عكسية ضعيفة ، "--" : علاقة عكسية متوسطة ، "---" : علاقة عكسية قوية أو قوية جداً

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة (P -Value) أصغر من القيمة 0.05 بالنسبة لتركيز البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL في عينة البحث كاملةً ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد علاقة ارتباط خطية ذات دلالة إحصائية بين محيط الخصر (بالسنتيمترات) وتركيز HDL وبما أن الإشارة الجبرية لمعامل الارتباط الموافق لتركيز HDL كانت سالبة نستنتج أن العلاقة الموافقة كانت عكسية ، وبما أن القيمة المطلقة لمعامل الارتباط كانت قريبة من القيمة 0.3 أو أقل نستنتج أن العلاقة الموافقة كانت ضعيفة الشدة ويمكن إهمالها في عينة البحث.

❖ نتائج الاستقصاء عن طريقة المعالجة المتبعة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

جدول رقم (18) يبين نتائج الاستقصاء عن طريقة المعالجة المتبعة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

النسبة المئوية				عدد المرضى				المجموعة المدروسة
المجموع	Flovastatin	Rosovastatin	Atorvastatin	المجموع	Flovastatin	Rosovastatin	Atorvastatin	
100	2.6	13.0	84.4	154	4	20	130	مجموعة المصابين بداء السكري نمط 2
100	3.9	3.9	92.2	154	6	6	142	مجموعة غير المصابين بداء السكري (المجموعة الشاهدة)
100	3.2	8.4	88.3	308	10	26	272	مرضى عينة البحث كاملة



مخطط رقم (15) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن طريقة المعالجة المتبعة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

■/النتائج :

تتألف عينة البحث من 308 مرضى ذكور جميعهم لديهم اضطراب في شحوم الدم ويتلقون علاجاً معديلاً لاضطراب الشحوم .

تقسم العينة لمجموعتين متساويتين :

- مجموعة المصابين بالداء السكري نمط 2 وتشكل 50 % من عينة البحث
- مجموعة غير المصابين بالداء السكري وتشكل 50 % من عينة البحث
- متوسط أعمار مجموعة المصابين بالسكري 60.4 سنة (SD 9.6)
- متوسط أعمار مجموعة غير المصابين بالسكري 53.4 سنة (SD 11.7)
- متوسط أعمار عينة البحث كاملة 56.9 سنة (SD 11.2)
- كانت نسبة المدخنين في مجموعة السكريين 85.7 % بينما كانت النسبة عند غير السكريين 71.4 % وفي عينة البحث كاملة 78.6 % .
- كانت نسبة الكحوليين في مجموعة السكريين 1.3 % بينما عند غير السكريين 2.6 % وفي عينة البحث كاملة 1.9 % .
- كانت نسبة الذين يمارسون الرياضة في كلا المجموعتين 0 % (لا أحد يمارس الرياضة) .
- كانت نسبة المصابين بارتفاع التوتر الشرياني بين السكريين 70.1 % وبين غير السكريين 40.3 % وفي العينة كاملة 55.2 %
- المتوسط الحسابي لقيم BMI :
 - عند مرضى السكري نمط 2 27.70 Kg/m^2 (SD 2.8)
 - عند غير السكريين 25.15 Kg/m^2 (SD 2.40)
 - عند عينة البحث كاملة 26.42 kg/m^2 (SD 2.9)
- أما بالنسبة لدرجة البدانة فإن 18.2 % من المرضى السكريين يعانون من البدانة مقابل 0 % من المرضى غير السكريين
- و 64.9 % من السكريين يعانون من زيادة في الوزن مقابل 53.2 % من غير السكريين
- و 16.9 % من السكريين ذوو وزن طبيعي مقابل 46.8 % من غير السكريين

- متوسط قيم محيط الخصر (cm) عند السكريين 96.05 cm مقابل 88.31 cm عند غير السكريين وفي العينة كاملة 92.18 cm .
- أما بالنسبة للمتغيرات الدموية فكانت النتائج على الشكل التالي :
- المتوسط الحسابي لقيم سكر الدم عند مرضى الداء السكري نمط 2 167.88 مغ/دل مقابل 98.18 مغ/دل عند غير السكريين .
- المتوسط الحسابي لقيم الشحوم الثلاثية TG عند السكريين 241.17 مغ/دل مقابل 191.57 مغ/دل عند غير السكريين .
- المتوسط الحسابي لقيم الكوليسترول الكلي عند السكريين : 174.95 مغ/دل و 167.09 مغ/دل عند غير السكريين .
- المتوسط الحسابي لقيم LDL عند السكريين 81.31 مغ/دل و 79.9 عند غير السكريين .
- المتوسط الحسابي لقيم HDL عند السكريين 37.44 مغ/دل مقابل 46.55 مغ/دل عند غير السكريين .
- وفي مجموعة مرضى السكري نمط 2 كانت نسبة المرضى الذين لديهم تركيز HDL أقل من 40 مغ/دل تساوي 63.6 % مقابل 29.9 % عند غير السكريين .
- وفيما يتعلق بمعالجة اضطرابات الشحوم فإن 100 % من المرضى يتلقون علاجاً بالستاتينات (88.3 % Atorvastatin ، 8.4 % Rosuvastatin ، 3.2 % Flovastatin) .

■ مناقشة النتائج :

بناءً على ما سبق فإن :

- متوسط قيم BMI عند مرضى الداء السكري نمط 2 أكبر منه عند غير السكريين [$P\text{-value} < 0.001$] جدول (7) شكل (6)
- وإن درجة البدانة عند مرضى السكري نمط 2 أعلى منها عند غير السكريين [$P\text{-value} < 0.001$] جدول (9) شكل (7)
- قيمة متوسط قيم محيط الخصر لدى مرضى السكري نمط 2 أعلى منها لدى غير السكريين [$P\text{-value} < 0.001$] جدول (10) شكل (8)

أما بالنسبة للمتغيرات الدموية فوجدنا أن :

- لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم تراكيز كل من الكولسترول الكلي و LDL بين مجموعة المصابين بالداء السكري نمط 2 ومجموعة غير السكريين حيث أن قيمة مستوى الدلالة $P\text{-value}$ كانت أكبر بكثير من القيمة 0.05 . جدول (12)
 - متوسط الشحوم الثلاثية TG أعلى بشكل ملحوظ عند المصابين بالداء السكري نمط 2 منه عند غير السكريين [$P\text{-value} < 0.001$] جدول (12) شكل (12)
 - متوسط HDL عند مرضى الداء السكري نمط 2 أقل بشكل ملحوظ منه عند غير السكريين [$P\text{-value} < 0.001$] جدول (12) شكل (11)
 - وإن نسبة المرضى الذين لديهم تركيز HDL أقل من 40 مغ/دل لدى المصابين بالداء السكري نمط 2 أكبر بشكل ملحوظ منها لدى غير المصابين بالداء السكري [$P\text{-value} < 0.001$] جدول (13) شكل (14)
- وفيما يتعلق بتأثير كل من مؤشر كتلة الجسم BMI ودرجة البدانة وقياس محيط الخصر على تركيز HDL فوجدنا أن هناك علاقة ارتباط عكسية بين قيمة BMI وتركيز HDL عند مرضى السكري نمط 2 [$P\text{-value} = 0.001$] فكلما زادت قيمة BMI ينخفض تركيز HDL ولكن هذه العلاقة ضعيفة الشدة ويمكن إهمالها حيث أن القيمة المطلقة لمعامل الارتباط في هذه العلاقة كانت أقل من القيمة 0.3 . جدول (15,16,17)

بينما لا توجد علاقة ارتباط بين قيمة BMI وتركيز HDL عند غير السكريين
[P- value =0.249] جدول (15)

كما توجد علاقة ارتباط عكسية بين درجة البدانة وتركيز HDL عند كل من
المجموعتين (السكريين وغير السكريين) [P- value =0.006, 0.005] بالترتيب
، لكن العلاقة أيضا ضعيفة الشدة ويمكن إهمالها في كلا المجموعتين حيث أن
القيمة المطلقة لمعامل الارتباط كانت 0.223 و 0.224 بالترتيب . جدول (16)

وعند مستوى ثقة 95 % لا توجد علاقة ارتباط خطية ذات دلالة إحصائية بين
محيط الخصر وتركيز HDL في كلا المجموعتين (السكريين وغير السكريين
(P- value : 0.849 و 0.496 بالترتيب (أقل من 0.05) جدول (17)

وعلى اعتبار أن معظم مرضى الدراسة كانوا لا يتناولون الكحول وأن جميعهم
لا يمارسون الرياضة لذلك لم نتمكن من دراسة تأثير كل من الكحول
والرياضة على تركيز HDL على الرغم من أهمية هذه العوامل .

مقارنة النتائج مع نتائج الدراسة الأوروبية :

بالمقارنة مع الدراسة الأوروبية التي أجريت في باريس بين عامي 2004-2007 والتي شملت 11 بلد أو روبي (النمسا ، بلجيكا ، فلندا ، فرنسا ، ألمانيا ، إيطاليا ، هو لندا ، البرتغال ، السويد ، سويسرا ، بريطانيا) والتي ضمت 3866 مريض لديهم اضطراب شحوم مترافق مع داء سكري نمط 2 و 4436 مريض لديهم اضطراب شحوم بدئي (غير مترافق مع داء سكري) وكان جميع هؤلاء المرضى يتلقون علاجاً معدلاً لاضطراب الشحوم .

وكان الهدف الأساسي من الدراسة هو تحديد ومقارنة نسبة انتشار انخفاض HDL- C عند المرضى الذين يتلقون علاجاً معدلاً لاضطراب الشحوم بين السكريين من النمط الثاني وغير السكريين .

الدراسات	متوسط BMI		متوسط محيط الخصر (cm)		نسبة انتشار البدانة (BMI ≤ 30)	
	سكري نمط 2	غير سكري	سكري نمط 2	غير سكري	سكري نمط 2	غير سكري
الدراسة المحلية	27.7	25.15	96.05	88.31	18.2 %	0 %
الدراسة الأوروبية	31	28	104	97	48 %	23 %

مقارنة المتغيرات الدموية :

الدراسات	متوسط T.cholesterol		متوسط HDL		متوسط LDL		متوسط TG	
	سكري نمط 2	غير سكري	سكري نمط 2	غير سكري	سكري نمط 2	غير سكري	سكري نمط 2	غير سكري
الدراسة المحلية	174.95	167.09	37.44	46.55	81.31	79.90	241.17	191.57
الدراسة الأوروبية	198	208	44.6	48.45	116.84	127.67	206	164.28

مقارنة نسبة المرضى الذين لديهم HDL > 40 مغ/دل

HDL > 40 مغ/دل		الدراسات
غير سكري	سكري نمط 2	
29.9 %	63.6 %	الدراسة المحلية
28.6 %	38 %	الدراسة الأوروبية

بالنسبة لـ HDL :

في كلا الدراستين (المحلية والأوروبية) كان انخفاض HDL أكثر شيوعاً عند مرضى السكري نمط 2 منه عند غير السكريين ، لكن متوسط HDL في كلا المجموعتين (السكريين وغير السكريين) أخفض بشكل ملحوظ في الدراسة المحلية.

كما أن نسبة المرضى الذين لديهم تركيز HDL أقل من 40 مغ/دل متساوية تقريباً بين المرضى غير السكريين في كلا الدراستين ، ولكنها أعلى بكثير (حوالي الضعف) في مرضى الداء السكري نمط 2 في الدراسة المحلية .

الخلاصة :

إن انخفاض HDL-C شائع عند مرضى الداء السكري نمط 2 الذين يتلقون علاجاً
معدلاً لاضطراب الشحوم (أشيع منه عند غير السكريين والذين يتلقون أيضاً
علاجاً معدلاً لاضطراب الشحوم)

وبالتالي فإنه يوجد علاقة ارتباط صريحة بين الداء السكري نمط 2 وانخفاض
HDL-C .

كما يرتبط تركيز HDL-C عند مرضى الداء السكري نمط 2 بقيمة BMI بعلاقة
عكسية ضعيفة ، في حين تنعدم هذه العلاقة عند المرضى غير السكريين .

كما يرتبط تركيز HDL-C أيضاً بدرجة البدانة بعلاقة عكسية ضعيفة وذلك عند
المرضى السكريين وغير السكريين ، بينما لا توجد علاقة ارتباط بين تركيز
HDL-C وقياس محيط الخصر .

✚/التوصيات :

- إن أهم التوصيات المقترحة هو إجراء مسح لاضطراب شحوم الدم عند مرضى الداء السكري النمط الثاني ومعالجتها إن وجدت .

ويجب أن تتضمن استراتيجيات المعالجة عند هؤلاء المرضى تصحيح انخفاض تركيز الـ HDL-C وذلك من أجل تعديل خطورة الأمراض القلبية الوعائية لديهم ، ويكون ذلك باتباع خطة علاجية تشمل كل مما يلي :

- الضبط الجيد لسكر الدم
- معالجة زيادة الوزن
- معالجة دوائية تشاركية تهدف لتعديل شامل في قيم شحوم الدم وليس فقط LDL .
- بالإضافة لتغيير نمط الحياة باتباع الحمية الغذائية وممارسة الرياضة المنتظمة وإيقاف التدخين .

1. (NCEP) (Adult Treatment Panel 3) 2002 , 106,3143
2. Krauss RM , lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27: 1496 – 1504 .
3. Alsheikh – Ali AA , Kuvinst , Karas , High- density lipoprotein cholesterol in the cardiovascular equation : dose the "good" still count ? *Atherosclerosis* 2005 ; 180 : 217 – 223 .
4. Bruckert E . Baccara . Dinet M . Eschwege E. Goup Hospitailierpitie – salpetriere. Paris, France : low HDL – cholesterol is common in European Type 2 diabetic patients reciving treatment for Dyslipidaemia : data from a pan – European survey. 2007 Apr; 24(u) : 388 – 91 . Epub 2007 Feb 28 .
5. Harzallah, N. Ncibi, H. Alberti, A. Ben Brahim, H. Smadhi and F. Kanounet *al.*, Clinical and metabolic characteristics of newly diagnosed diabetes patients: experience of a university hospital in Tunis, *Diabetes Metab.* **32** (6) (2006)
6. Z. Arinzon, S. Shabat, I. Shuval, A. Peisakh and Y. Berner, Prevalence of Diabetes Mellitus in elderly patients received enteral nutrition long-term care service, *Arch Gerontol Geriatr.* (2007).
7. American Diabetes Association . Diagnosis and classification of Diabetes mellitus . *diabetes care* 2010 ; 33 Suppl 1 : S 62 .
- 8 . The Principle and Practice of medicine STOPO-appletan LANGE.2000
9. Principles and Practices of Endocrinology and metabolism Becker .Lippincott 2000.
10. M.A. Bethel, F.A. Sloan, D. Belsky and M.N. Feinglos, Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of Diabetes Mellitus in elderly patients, *Arch Intern Med.* **167** (9) (2007), pp. 921–927. pp. 632–635.
11. file : // www.who.int/ diabetes / publications/ report-hpa1c_2011.pdf

(Accessed on June 07, 2011) .

12. Selvin E , Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. Arch Intern Med 2007; 167:1545.

13 . Bash LD, Selvin E, Steffes M, et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arch Intern Med 2008; 168:2440.

14. Basit A, Hydrie MZ, Hakeem R, Ahmedani MY, Waseem M. Glycemic control, hypertension and chronic complications in type 2 diabetic subject sattending a tertiary care center. J Ayub Med Coll Abottabad 2005; 17: 63-8.

15. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006.

file://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf (Accessed on September 30, 2011).

16. Baigent C et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 366:1267, 2005 [PMID: 16214597]

17. Niesor EJ, Magg C, Ogawa N, et al. Modulating cholesteryl ester transfer protein activity maintains efficient pre- β -HDL formation and increases reverse cholesterol transport. J Lipid Res 2010; 51:3443.

18 . Puchois P, Kandoussi A, Fievet P, et al. Apolipoprotein A-I containing lipoproteins in coronary artery disease. Atherosclerosis 1987; 68:35.

19. Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, Assmann G. Cholesterol efflux, cholesterol esterification, and cholesteryl ester transfer by LpA-I and LpA-I/A-II in native plasma. Arterioscler Thromb VascBiol 1995; 15:1412.

20 .Salonen JT, Salonen R, Seppänen K, et al. HDL, HDL2, and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction. A prospective population study in eastern Finnish men. Circulation 1991; 84:129.

21. Miller NE, Hammett F, Saltissi S, et al. Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins. Br Med J (Clin Res Ed) 1981; 282:1741.

22. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, et al. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325:373.
23. Buring JE, O'Connor GT, Goldhaber SZ, et al. Decreased HDL2 and HDL3 cholesterol, Apo A-I and Apo A-II, and increased risk of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:22.
24. Oram JF, Johnson CJ, Brown TA. Interaction of high density lipoprotein with its receptor on cultured fibroblasts and macrophages. Evidence for reversible binding at the cell surface without internalization. *J Biol Chem* 1987; 262:2405.
25. Rosenson RS. Beyond low-density lipoprotein cholesterol. A perspective on low high-density lipoprotein disorders and Lp(a) lipoprotein excess. *Arch Intern Med* 1996; 156:1278.
26. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85:2025.
27. Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:792.
28. Rosenson RS. Low HDL-C: a secondary target of dyslipidemia therapy. *Am J Med* 2005; 118:1067.
29. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis: insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation* 2008; 118:2506.
30. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation* 2002; 105:1424.

- 31.** Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357:1301.
- 32.** Colquhoun D, Keech A, Hunt D, et al. Effects of pravastatin on coronary events in 2073 patients with low levels of both low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol: results from the LIPID study. *Eur Heart J* 2004; 25:771.
- 33.** Aoyama T, Yui Y, Morishita H, Kawai C. Prostaglandin I₂ half-life regulated by high density lipoprotein is decreased in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation* 1990; 81:1784.
- 34.** Kuhn FE, Mohler ER, Satler LF, et al. Effects of high-density lipoprotein on acetylcholine-induced coronary vasoreactivity. *Am J Cardiol* 1991; 68:1425.
- 35.** Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, et al. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation* 1992; 85:2065.
- 36.** Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1304.
- 37 .** Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 2010; 363:2220.
- 38.** Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, et al. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 2004; 305:869.
- 39.** Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, et al. Common cholesteryl ester transfer protein mutations, decreased HDL cholesterol, and possible decreased risk of ischemic heart disease: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2000; 102:2197.

- 40.** Abate N, Vega GL, Garg A, Grundy SM. Abnormal cholesterol distribution among lipoprotein fractions in normolipidemic patients with mild NIDDM. *Atherosclerosis* 1995; 118:111.
- 41.** Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995; 122:133.
- 42.** Bagatell CJ, Heiman JR, Matsumoto AM, et al. Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men. *J ClinEndocrinolMetab* 1994; 79:561.
- 43.** Murali MR, Kratz A, Finberg KE. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 40-2006. A 64-year-old man with anemia and a low level of HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2006; 355:2772.
- 44.** Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410.
- 45.** Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2292.
- 46.** Rosenson RS. Functional assessment of HDL: Moving beyond static measures for risk assessment. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24:71.