

2015



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق - كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة - الشعبة الصدرية

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير (دراسات عليا)
في الأمراض الصدرية

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى
الداء الرئوي الساذ المزمن (COPD)
وارتباط هذه النسبة بشدة انسداد الطرق
الموائية لديهم

Prevalence of the metabolic syndrome in
patients with Chronic Obstructive
Pulmonary Disease COPD and cataracts
link with severity of blockage of airways

برئاسة الاستاذ الدكتور
حسام الدين شبلي

إشراف الأستاذ الدكتور
محمد أمين الخطيب

إعداد الدكتورة
ميس الضعضي



نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

الجمهورية العربية السورية وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق - كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة - الشعبة الصدرية

بدر علمي أحمد لنيل شهادة الماجستير (دراسات عليا) في الأمراض الصدرية

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى الداء الرئوي الساد

المزمن (COPD) وارتباط هذه النسبة بشدة انسداد الطرق

الهوائية لديهم

Prevalence of the metabolic syndrome in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD and cataracts link with severity of blockage of airways

برئاسة الأستاذ الدكتور :

أ.د. حسام الدين شبلي

إشراف الأستاذ الدكتور :

أ.د. محمد أمين الخطيب

إعداد الدكتورة :

ميس الضعبي

جدول المحتويات :

العنوان	رقم الصفحة
مقدمة	3
لمحة عن ال COPD	5
لمحة عن المتلازمة الاستقلابية	24
التداخل بين المرضين	30
القسم العملي	40
الاستبيان	44
النتائج	46
مقارنة مع الدراسات العالمية	66
مناقشة نتائج الدراسة	68
التوصيات	70
المقترحات	71
المراجع المعتمدة	72

المقدمة

إن الداء الرئوي الساد المزمن (COPD) هو سبب متزايد للمراضة والوفيات في جميع أنحاء العالم وسوف يكون ثالث سبب رئيسي للوفاة بحلول عام 2020.

ويعرف ال (COPD) بأنه مرض قابل للوقاية والعلاج وأنه يتميز بتأثيرات خارج رئوية هامة تساهم بشدة في حدة المرض لدى الفرد. (1+2)

وإن التدخين يشكل عامل الخطر الرئيسي لمرضى الداء الرئوي الساد المزمن إذ أنه لا يتسبب بالتهاب موضعي في الرئة فحسب ولكن يسبب التهاب جهازى يساهم في تطور الامراض المزمنة المرافقة ل (COPD) مثل أمراض القلب والاعوية الدموية ,ارتفاع الضغط الشرياني والداء السكري التي تؤثر على نوعية الحياة وسير المرض لدى مريض ال COPD. (3)

وقد تم اقتراح عدة فرضيات لتفسير الالتهاب الجهازى في مرضى (COPD) أهمها فرضية الامتداد او تسمى الانتشار (Over_Spill) التي تفترض هجرة الوسائط الالتهابية من الرئتين الى الدم المحيطي, وهي المساهم الرئيسي في حدوثية الالتهاب الجهازى لدى مرضى ال COPD. (4)

اما عن المتلازمة الاستقلابية فهي مجموعة من عوامل الخطر (البدانة _اضطراب شحوم الدم _ارتفاع الضغط الشرياني _الداء السكري) التي تؤدي لتطور العديد من الامراض أهمها الامراض القلبية الوعائية وان علاقة المتلازمة الاستقلابية مع الالتهاب الجهازى وثقت تماما في عدة دراسات. (5)+(6)

كما اقترحت مجموعة من الدراسات ان الالتهاب الجهازى هو صلة الوصل بين الداء الرئوي الساد المزمن وبين المتلازمة الاستقلابية. (7)

وتأتي أهمية هذه المتلازمة من ارتفاع معدل المراضة والوفيات الناجمة عنها لذلك

قمنا بدراسة نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى ال COPD بهدف

الحث على المراقبة المبكرة السريرية والمخبرية لمرضى ال COPD والذي يحقق

كشف باكر للأمراض المزمنة المرافقة وعلاج مبكر لها يضمن نوعية حياة افضل

لمرضى ال COPD كما من شأنه ان يخفض من نسب المراضة والوفيات لديهم .

الدراسة النظرية:

لمحة عن الداء الرئوي الساد المزمن COPD :

إن الداء الرئوي الساد المزمن (COPD) مرض قابل للوقاية والعلاج يترافق بتأثيرات خارج رئوية هامة.

تتميز المكونة الرئوية فيه بتحدد غير عكوس في الجريان الهوائي في الطرق الهوائية (8).

يعد ال COPD من الامراض الشائعة وهو السبب الرابع للوفيات في العالم وسيصبح السبب الثالث للوفيات عالميا بحلول 2020 (9).

هذا المرض مترقي مع استجابة التهابية غير طبيعية اتجاه الجزيئات والغازات السامة حيث ان استنشاق الجزيئات والغازات السامة يسبب تراكم خلايا التهابية عديدة كالخلايا اللمفاوية البائية والتائية CD8 اضافة الى البالعات و العدلات ويسبب تفعيل هذه الخلايا العديد من الوسائط الالتهابية مثل (TNF,CRP,IL1.6.8) والجذور الحرة السامة التي تعزز العملية الالتهابية والتي تقود الى اذية سمية رئوية بالاضافة الى العديد من التأثيرات الجهازية خارج الرئوية مثل الداء السكري وارتفاع الضغط الشرياني والاصابة القلبية الوعائية لدى مرضى ال COPD (10)+(11).

مسببات ال COPD :

من المعروف أن عامل الخطورة الأساسي المؤدي للإصابة بال COPD حول العالم هو دخان السجائر الذي يشمل التبغ بكافة أشكاله بما في ذلك التدخين السلبي.

ومن عوامل الخطورة الهامة أيضاً تلوث الهواء داخل المنازل والناجم عن استخدام الوقود الحيوي Biomass Fuels للطبخ والتدفئة في البلدان الفقيرة مما يؤدي لإصابة النساء خاصة.

ولا ننسى أيضاً تلوث الهواء خارج المنازل والتلوث المهني كالأبخرة والكيماويات المهنية خاصة عند التعرض الكثيف والمطول لها.(12)

تلعب أيضاً عوامل الخطورة الموروثة دوراً بالإصابة بال COPD إذ نجد العديد من الحالات لدى غير المدخنين ويعد عوز Alpha 1 Antitrypsin من أهم الأمثلة على عوامل الخطر الموروثة.

هذا وإن أي عامل يؤثر على تطور الرئتين خلال الحمل والطفولة المبكرة (كنقص وزن الولادة والأخماج التنفسية...) يلعب دوراً محتملاً بزيادة خطر تطور الإصابة بال COPD لدى الشخص مستقبلاً (12).

الفيزيولوجيا المرضية :

للداء الرئوي الساد المزمن نوعين رئيسيين :

• التهاب القصبات المزمن

• والنفخ الرئوي

والفرق بينهما يعتمد على موقع الإصابة :

ففي التهاب القصبات المزمن :

تكون الحديثة المرضية على مستوى الطرق
الهوائية الكبيرة (القصبات) والصغيرة
(القصيبات)

القصبات يحدث فيها :

• فرط تصنع وضخامة في الغدد تحت

المخاطية وتوسع في أقينتها مع زيادة عدد

خلايا Goblet وبالتالي زيادة انتاج

المخاط(13).

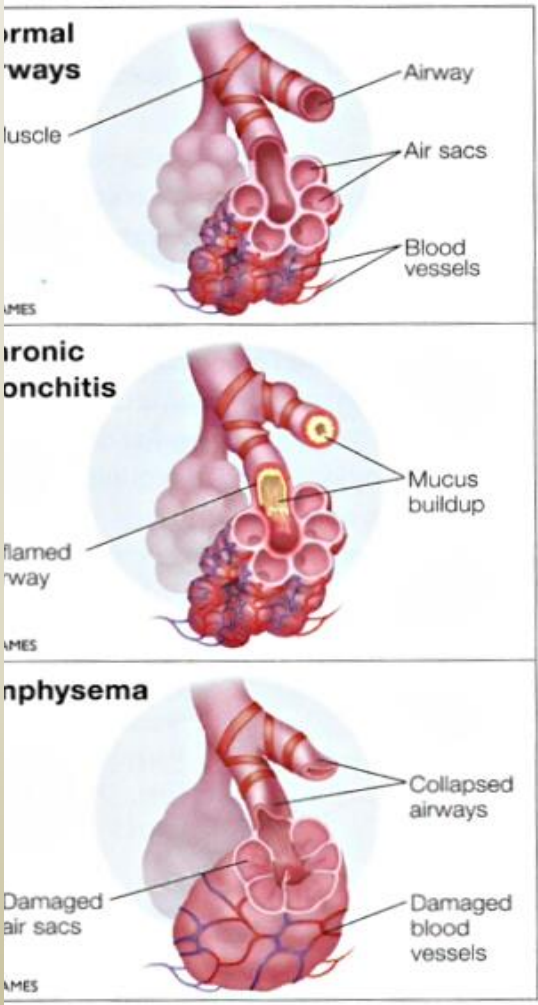
• مناطق متفرقة من عسر التصنع والحوول

الماليكي حيث تحل الظهارة المطبقة مكان الظهارة التنفسية المهدبة .

• فرط تصنع بالعضلات الملساء .

• ارتشاح التهابي في جدر القصبات تسيطر عليه الوحيدات والمفاويات التائية

بينما تكثر العدلات في لمعة القصبات وفي الغدد المخاطية وتزداد عددا أثناء
الهجمات .



أما القصيبات :

وهي الطرق الهوائية التي قطرها أصغر من 2 ملليمتر

- القصيبات هي المكان الاساسي للتضييق والانسداد (14+15).
- يحدث فيها إعادة إصلاح Remodling بسبب الازية المحدثة بالتدخين .
- حؤول لخلايا Goblet مع تشكل سدادات مخاطية .
- فرط تصنع العضلات الملساء وتضييق .
- كما يؤدي التدخين الى ارتشاح التهابي في الطرق الهوائية الصغيرة والبرانشيم الرئوي بخلايا وحيدة النواة بشكل رئيسي .(16)
- وهذا يقود الى تخرّب البرانشيم الرئوي وبالتالي فقدان الارتباطات بين الاسناخ وانخماص الطرق الهوائية الصغيرة .(17)

وأما النفاخ :

هو تخرّب وتوسع في الافضية الهوائية ما بعد القصيبات الانتهائية المسؤولة عن التبادل الغازي وهي تضم : 1 . القصيبات التنفسية

2 . الاقنية السنخية

3 . الاسناخ .

وما سبق يسمى بالعنبة .

إن التدخين والجزيئات السامة تؤدي الى تحرر الوسائط الالتهابية كالايلاستاز والبروتياز التي تؤدي الى اذية حالة للنسيج خارج الخلوي والى تموت الخلايا نتيجة تغير الروابط في النسيج خارج الخلوي أو نتيجة مباشرة للتدخين .(18)

وبغياب الاصلاح تزول الافضية الهوائية المخربة وتندمج فيما بينها مشكلة أفضية متوسعة شاذة وهذا ما يعرف ب النفاخ . (19)

التظاهرات السريرية Clinical Features :

ان لل COPD العديد من التظاهرات السريرية الا أن أشيع الاعراض التي يعاني منها المرضى هي:

- السعال المزمن.
- الزلة التنفسية .

وبشكل عام يتظاهر مرضى ال COPD بثلاثة أشكال:

- المرضى الذين لديهم نمط حياة خامل بشكل ملحوظ Sedentary Lifestyle وهؤلاء المرضى تكون لديهم الشكايات قليلة ومن الممكن الا يشكون الا من التعب , ويحتاج هذا الصنف من المرضى لإجراء استجواب دقيق للوصول للتشخيص لديهم .
- مرضى يعانون بشكل واضح من اعراض تنفسية مزمنة اذ يشكو هؤلاء المرضى من الزلة التنفسية التي تبدأ جهدية وتترقى مع تقدم المرض, إضافة للسعال المزمن الذي يتميز بكونه صباحي منتج لقشع مخاطي ومع تقدم المرض يصبح السعال مستمرا طوال اليوم .
- مرضى تكون التظاهرة الاولى للمرض لديهم على شكل هجمة صدرية حادة حيث يعانون من سعال متزايد منتج لقشع عكر إضافة للوزيز والزلة التنفسية مع أو بدون حمى، كما قد يحدث نفث دم مرافقا للهجمات .(20)

الفحص السريري لل COPD :

ان الفحص السريري للصدر يختلف باختلاف شدة المرض .

• في المراحل المبكرة للمرض:

قد يكون الفحص السريري طبيعياً ويمكن ان نجد تطاولاً في الزفير مع وزيز عند الزفير القسري فقط .
هذا وإن تطاول الزفير يعتبر من اكثر العلامات اهمية وثباتاً لدى مرضى ال COPD وهو اكثر سماعاً فوق الحنجرة اثناء مناورة الزفير القسري.
اما الوزيز فلا يعتبر من الموجودات الثابتة ولا يعبر عن شدة الانسداد .

• في المراحل المتقدمة للمرض :

يمكن ان نجد العديد من العلامات مثل فرط انتفاخ الصدر وخفوت في الاصوات التنفسية ,استخدام العضلات التنفسية المساعدة ,الزرقة ,علامات قصور قلب ايمن (قلب رئوي) مثل كبد ممضة متضخمة وتوسع في اوردة العنق ...

• في المراحل النهائية للمرض :

يميل هؤلاء المرضى الى اتخاذ وضعيات معينة تساعدهم على تخفيف الزلة كالانحناء للامام مع مد الذراعين وإسناد الوزن الى الراحيتين(20).

تشخيص ال Diagnosis COPD :

يكون التشخيص محتملاً عند وجود واحد او اكثر مما يلي:

• قصة تعرض لعوامل الخطر كتدخين التبغ, وقود الطبخ والتدفئة , الأبخرة,

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

والكيماويات المهنية.

- الزلة التنفسية المتروقية وهي تشتد مع الوقت وأثناء ممارسة الجهد.
- السعال المزمن وقد يكون متقطعا او غير منتج.
- التقشع المزمن.
- قصة عائلية لل COPD .

أما اثبات التشخيص فيكون عن طريق إجراء وظائف رئة Spirometry نحسب نسبة حجم الزفير الاقصى في الثانية الاولى FEV1 الى حجم السعة الحيوية القسرية FVC

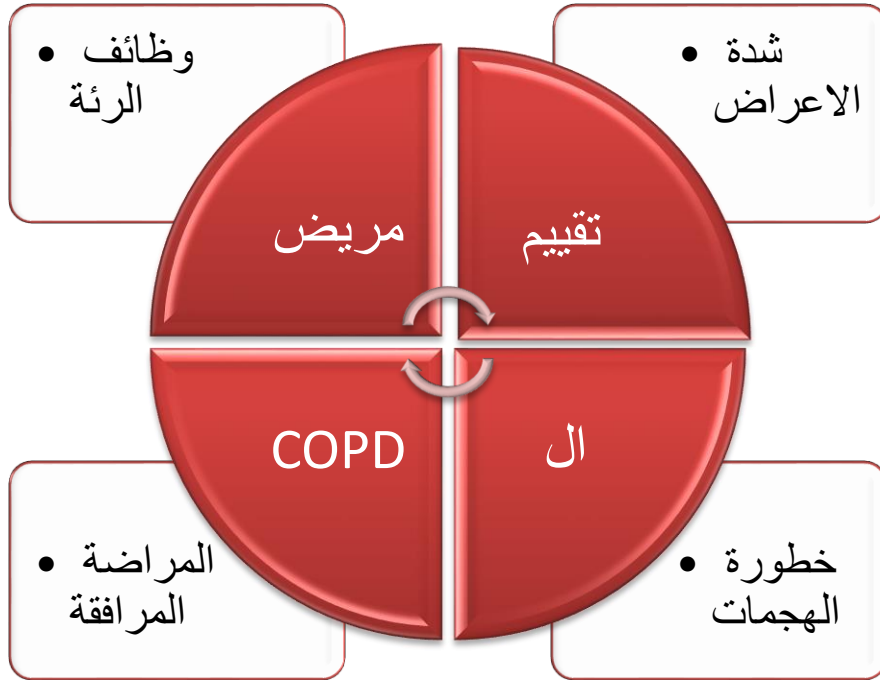
فاذا وجدت أقل من 70 (بعد إعطاء الموسعات القصبية) فهذا يشير الى وجود تحدد ثابت في جريان الهواء بالطرق الهوائية وبالتالي تشخيص COPD .(12)

تقييم مرضى ال COPD :

يهدف التقييم الى تحديد شدة المرض اضافة الى معرفة خطورة تطور المرض مستقبلا وذلك من اجل وضع خطة العلاج المناسبة .

ويتم التقييم بالاعتماد على مجموعة عوامل وهي :

- الاعراض .
- وظائف الرئة (درجة تحدد جريان الهواء) .
- خطورة الهجمات .
- المراضة المرافقة .(12)



1. شدة الاعراض:

يمكن تقييم شدة المرض سريرياً بأحدى الطرق التالية :

- الطريقة الاولى تعتمد على الاستجواب السريري

(COPD Assesment Test)

ويرمز له ب CAT وهو عبارة عن ثمانية اسئلة سريرية يعطي المريض اجابة عليها تتراوح بين 0 الى 5 حيث تدل درجة 0 على عدم وجود اعراض وتدل درجة ال 5 على اسوء الاعراض ثم تجمع الدرجات النهائية للاسئلة الثمانية , وكلما ارتفعت الدرجة دل ذلك على تقييم اسوأ وعلى العكس كلما انخفضت الدرجة دلت على ان حالة المريض افضل كما هو موضح في الجدول التالي : (12)

أعاني من السعال طوال الوقت	5	4	3	2	1	0	لا أعاني من السعال
صدري ممتلئ بالقشع	5	4	3	2	1	0	صدري غير ممتلئ بالبلغم
أشعر بضيق شديد في صدري	5	4	3	2	1	0	لا أشعر بضيق في صدري ابدا
أعاني من الלהات الشديد عند السير لأعلى تل او اصعد دورا واحد من السلم	5	4	3	2	1	0	لا أعاني من الלהات عند السير لأعلى تل او اصعد السلم
قدراتي محدودة جدا عند القيام بأنشطة المنزل	5	4	3	2	1	0	استطيع القيام بجميع أنشطة المنزل
لا أشعر بالثقة مطلقا عند مغادرة المنزل بسبب حالة رئتي	5	4	3	2	1	0	أستطيع مغادرة المنزل بثقة
لا أنام بعمق بسبب حالة رئتي	5	4	3	2	1	0	أنام بعمق
ليس لدي طاقة على الاطلاق	5	4	3	2	1	0	لدي الكثير من الطاقة

- الطريقة الثانية لقياس شدة الاعراض :
تعتمد على تحديد درجة الزلة التنفسية بالاعتماد على مقياس الزلة المعدل الذي حدده مجلس الابحاث الطبية Modified Medical Research Council ويرمز له ب Mmrc.(21)



- الطريقة الثالثة هي تقييم سريري بواسطة Clinical COPD Questionnaire و يرمز له ب CCQ وهو مجموعة من الاسئلة ويعطى لكل سؤال مجموعة نقاط كما هو موضح في الجدول التالي (21):

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

بشكل عام كم من الوقت خلال ال 7 ايام الاخيرة شعرت ب	لم أشعر بذلك قط	نادرا	القليل من الوقت	لبعض الوقت	غالبا	معظم الوقت	طوال الوقت
1_ بضيق في التنفس وانت مستريح	0	1	2	3	4	5	6
2_ بضيق في التنفس وانت تقوم بنشاط جسدي	0	1	2	3	4	5	6
3_ بالقلق خيال اصابتك بالزكام او تردي قدرتك على التنفس	0	1	2	3	4	5	6
4_ بالاحباط او الكآبة بسبب مشاكل التنفس الذي تعاني منها	0	1	2	3	4	5	6
بالاجمما كم من الوقت خلال اخر 7 ايام	0	1	2	3	4	5	6
5_ اصبت بالسعال ؟	0	1	2	3	4	5	6
6_ أفرزت قشع ؟	0	1	2	3	4	5	6
بشكل عام خلال اخر 7 ايام الى اي مدى كنت محدودا في اداء النشاطات التالية بسبب المشاكل التنفسية لديك	غير محدود ابدا	بالكاد محدود	محدود قليلا	محدود بشكل معتدل	محدود جدا	محدود بشدة	محدود للاغاية
7_ النشاطات الجسدية المرهقة (صعود درج ,مشي سريع.الرياضة ؟؟)	0	1	2	3	4	5	6
8_ النشاطات الجسدية المعتدلة (مشي اعمال المنزل ,حمل الاغراض)	0	1	2	3	4	5	6
9_ لنشاطات اليومية في المنزل (ارتداء الملابس ,الاستحمام)	0	1	2	3	4	5	6
10_ النشاطات الاجتماعية (الكلام,تمضية الوقت مع الاولاد,زيارة الاصدقاء او الاقارب)	0	1	2	3	4	5	6

وظائف الرئة :

يعتمد على وظائف الرئة في تحديد درجة انسداد الطرق الهوائية وذلك بالاعتماد على قيمة FEV1 (حجم الزفير القسري بالثانية الاولى) بعد استخدام الموسعات القصبية وذلك حسب المبادرة العالمية للداء الرئوي الساد المزمن

(Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease)

ويرمز لها ب GOLD (21).

Predicted	FEV1 $\geq$ 80%	خفيف	GOLD 1
Predicted	50% $\leq$ FEV1 < 80%	متوسط	GOLD 2
Predicted	30 $\leq$ FEV1 < 50%	شديد	GOLD 3
Predicted	FEV1 < 30%	شديد جدا	GOLD 4

2.خطورة الهجمات :

ويعتبر حدوث هجمتين او اكثر خلال العام السابق دليلا على تعرض المريض لهجمات متكررة وبالتالي فانه مريض عالي الخطورة .

3. المراضة المرافقة :

تشمل الامراض المرافقة الامراض القلبية الوعائية ,تخلخل العظام ,الاكتئاب ,المتلازمة الاستقلابية ,اضطراب وظيفة الجهاز العضلي الهيكلي ,و سرطان الرئة .(21)

- وان مرضى ال COPD غالبا يكون لديهم امراض مرافقة تؤثر على انذار المرض الرئوي لديهم .
- ان الامراض القلبية الوعائية هي المرافق الاكبر لمرضى ال COPD وهي الاكثر تواترا بين المرافقات والاكثر اهمية .
- سرطان الرئة يرى بتواتر عالي بين مرضى ال COPD ووجد انه السبب الاكثر تواترا لوفيات ال COPD الخفيف .(21)

وبناء على ماسبق تم وضع التقييم المتكامل لمرضى ال COPD

Combined Assessment Of COPD

والذي يجمع التقييمات السابقة ويصنف المرضى من خلالها الى اربع مجموعات حسب الجدول التالي (21) ..

تصنيف	الوصف	وظائف الرئة	الثورات في السنة	مقياس سريري ال CAT او Mmmr
A	خطر اقل اعراض اقل	GOLD 1-2	اقل او تساوي مرة واحدة	10>CAT او mMRC 0_1
B	خطر اقل اعراض اكثر	GOLD 1-2	اقل او تساوي مرة واحدة	10=CAT او mMRC 2_3_4
C	خطر اكثر اعراض اقل	GOLD 3-4	اكثـر او تساوي مرتين	10> CAT او mMRC 0_1
D	خطر اكثر اعراض اكثر	GOLD 3-4	اكثـر او تساوي مرتين	10= CAT او mMRC 2_3_4

مرضى المجموعة A :

هؤلاء المرضى منخفضو الخطورة مع أعراض أقل.

أعراض أقل:

أي لديهم تقييم سريري حسب اسئلة ال CAT اقل من 10 نقاط او تقييم درجة الزلة التنفسية حسب mMRC الدرجة صفر او الدرجة الاولى .

خطر أقل :

هؤلاء المرضى لديهم تحدد خفيف الى متوسط GOLD 1_2 في جريان الهواء في الطرق الهوائية من خلال اجراء وظائف رئة ولدى هؤلاء المرضى هجمة واحدة او أقل خلال العام السابق .

مرضى المجموعة B :

هم مرضى منخفضو الخطورة مع أعراض أكثر .

أعراض أكثر :

اي لديهم تقييم سريري حسب اسئلة ال CAT أكثر من 10 نقاط او درجة الزلة التنفسية لديهم حسب ال mMRC درجة ثانية فما فوق .

خطورة أقل :

هؤلاء المرضى لديهم تحدد خفيف الى متوسط GOLD 1_2 في جريان الهواء في الطرق الهوائية من خلال اجراء وظائف رئة ولدى هؤلاء المرضى هجمة واحدة او أقل خلال العام السابق .

مرضى المجموعة C :

هؤلاء المرضى لديهم خطورة عالية مع أعراض أقل .

أعراض أقل :

أي لديهم تقييم سريري حسب اسئلة ال CAT اقل من 10 نقاط او تقييم درجة الزلة التنفسية حسب mMRC الدرجة صفر او الدرجة الاولى .

خطورة عالية :

لديهم تحدد شديد الى شديد جدا GOLD 3_4 في جريان الهواء في الطرق الهوائية حسب وظائف الرئة و/ أو لدى المريض هجمتين او اكثر خلال العام السابق .

مرضى المجموعة D :

هؤلاء المرضى لديهم خطورة عالية مع أعراض أكثر .

أعراض أكثر :

اي لديهم تقييم سريري حسب اسئلة ال CAT أكثر من 10 نقاط او درجة الزلة التنفسية لديهم حسب ال mMRC درجة ثانية فما فوق .

خطورة عالية :

لديهم تحدد شديد الى شديد جدا 3_4 GOLD في جريان الهواء في الطرق الهوائية حسب وظائف الرئة و / أو لدى المريض هجمتين او اكثر خلال العام السابق.

العلاج :

ويشمل العلاج :

- اجراءات علاجية غير دوائية .
- اجراءات علاجية دوائية .(21)

الاجراءات العلاجية غير الدوائية :

وهي مبينة في الجدول التالي حسب الاهمية وحسب تصنيف مرضى ال COPD .

تصنيف المرضى	ضرورة	منصوح بها	حسب التوصيات المحلية
مرضى المجموعة A	إيقاف التدخين	ممارسة النشاط الفيزيائي	لقاح الانفلونزا لقاح الرئويات
مرضى المجموعات B-C-D	إيقاف التدخين - إعادة التأهيل الرئوي	ممارسة النشاط الفيزيائي	لقاح الانفلونزا لقاح الرئويات

الاجراءات العلاجية الدوائية :

العلاج الدوائي يضم مجموعة من الأدوية التي تعطى منفصلة او مجتمعة حسب مرحلة المرض(21).

تصنيف المرضى	الخيار الاول	الخيار البديل	علاجات ممكنة
مرضى المجموعة A	مشابه بيتا 2 قصير الامد او مضاد كولينرجي قصير الامد عند اللزوم	مضاد كولينرجي طويل الامد أو مشابه بيتا 2 طويل الامد أو الدوائين في الخيار الاول مجتمعين	التيوفيلين
مرضى المجموعة B	مشابه بيتا 2 طويل الامد او مضاد كولينرجي طويل الامد	مشابه بيتا 2 طويل الامد مع مضاد كولينرجي طويل الامد	مشابه بيتا 2 طويل الامد مع مضاد كولينرجي طويل الامد.

التيوفيلين .			
مشابه بيتا 2 قصير الامد مع أو مضاد كولينرجي قصير الامد . التيوفيلين .	مضاد كولينرجي طويل الامد مع مشابهات بيتا 2طولة الامد أو مضاد كولينرجي طويل الامد مع مثبطات فوسفو دي إستيراز-PDE-4 أو : مشابهات بيتا2طويل الامد مع مثبطات PDE-	كورتيكوستيروئيد انشاقي +(مشابه بيتا طويل الامد أو مضاد كولينرجي طويل الامد)	مرضى المجموعة C
كارباصيستين مشابه بيتا 2 قصير الامد مع أو مضاد كولينرجي قصير الامد . التيوفيلين .	كورتيكوستيروئيد انشاقي +مشابهات بيتا 2طويلة الامد +مضاد كولينرجي طويل الامد او كورتيكوستيروئيد انشاقي + مشابه بيتا 2 +مثبطات4 PDE- أو: مضاد كولينرجي	كورتيكوستيروئيد انشاقي +(مشابه بيتا طويل الامد مع أو مضاد كولينرجي طويل الامد)	مرضى المجموعة D

طويل الامد+مشابه بيتا طويل الامد أو: مضاد كولينرجي طويل الامد+ مثبطات PDE-4		
---	--	--

التظاهرات خارج الرئوية COPD

- الاضطرابات الاستقلابية:
 - الداء السكري النمط الثاني
 - المتلازمة الاستقلابية
 - البدانة
 - الدنف
 - اضطرابات شحوم الدم
 - خسارة العضلات الهيكلية .
 - امراض العظام :تلين العظام وهشاشة العظام.
 - امراض القلب والاعوية الدموية .
 - داء القلب الاقفاري .
 - ارتفاع ضغط الدم .
 - ارتفاع الضغط الرئوي .
 - القلب الرئوي .
- السرطان :سرطان الرئة صغير الخلايا وغير صغير الخلايا .
- توقف التنفس اثناء النوم .
- الاكتئاب واضطرابات القلق .(22)

لمحة عن المتلازمة الاستقلابية :

المتلازمة الاستقلابية هي مجموعة من العوامل المترابطة التي تحدد الأشخاص ذوي الخطورة العالية للإصابة بالداء القلبي الإكليلي العصيدي والداء السكري من النمط الثاني، ومن أهم هذه العوامل: البدانة المركزية

(التي تتظاهر بازدياد محيط الخصر) واضطراب شحوم الدم وارتفاع التوتر الشرياني وارتفاع سكر الدم(23) .

تشكل البدانة المركزية المكون الرئيسي للمتلازمة الاستقلابية، حيث لم يعد النسيج الشحمي الأبيض مجرد مخزن للطاقة، وإنما يعد حالياً عضواً غذياً صماوياً يطلق العديد من البروتينات تدعى الأديبوكينات، التي تسهم إسهاماً كبيراً في مقاومة الأنسولين.(24)

وقد تم الاعتراف بالمتلازمة الاستقلابية كحالة ما قبل التهايبية وما قبل تخثرية تترافق مع ارتفاع في مستويات ال IL6, CRP ومثبط منشط البلازمينوجين وارتفاع هذه المواد يترافق مع ارتفاع في خطورة الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية والداء السكري(24) .

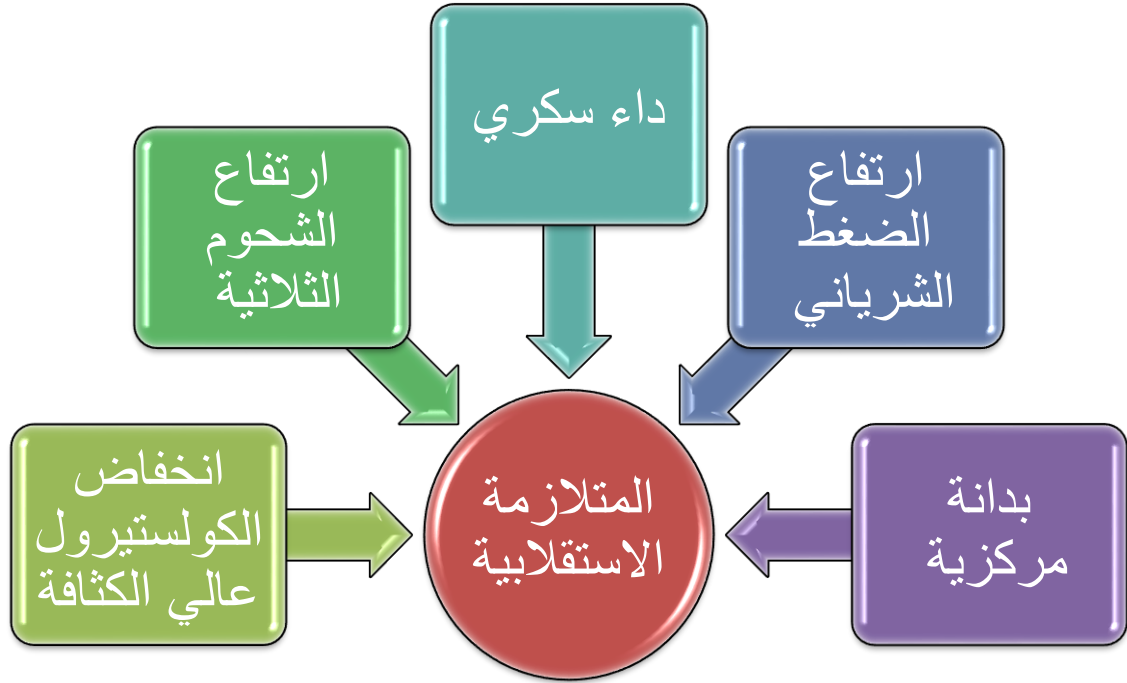
هناك عدة تعاريف لتشخيص هذه المتلازمة وقد اخترنا في هذه الدراسة التعريف الاوسع استخداماً .

معايير تشخيص المتلازمة الاستقلابية حسب هيئة الخبراء الثالثة لتثقيف البالغين حول الكولسترول وعلاجه

The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP III)

بحيث يتم تشخيص المتلازمة الاستقلابية عند وجود 3 معايير من اصل 5 معايير وهي :

- 1- البدانة المركزية بحيث يكون قياس محيط الخصر < 102 سم عند الرجال و < 88 سم عند النساء.
- 2- سكر الدم الصيامي $<$ او يساوي 100 ملغ /دل أو علاج دوائي لارتفاع سكر الدم.
- 3- ضغط الدم الشرياني الانقباضي $<$ او $= 130$ ملم ز و الانبساطي $<$ او $= 85$ ملم ز أو علاج دوائي لارتفاع الضغط الشرياني.
- 4- قياس الشحوم الثلاثية TG $<$ او $= 150$ ملغ /دل أو علاج نوعي لارتفاع شحوم الدم.
- 5- الكولسترول الحميد HDL > 40 ملغ/دل عند الرجال و > 50 ملغ/دل عند النساء او علاج نوعي لذلك. (25)



الانتشار :

حسب احصائيات اجريت في الولايات المتحدة الاميركية عن نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية بين عامي (1988- 1994) حسب المعايير المذكورة اعلاه بلغت نسبة الانتشار حوالي 22% وهذه الزيادة كانت مرتبطة طردا مع العمر , اما بين عامي (1999-2002) كانت النسبة 34,5 %.(26)

وفي السعودية: بلغت نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية في دراسة اجريت عام 2010 لدى 2850 شخصاً معتمدة التعريف السابق حوالي 35,3%.(27)

كما اجريت دراسة في دمشق عام 2010 على 382 شخص من مرافقي مرضى مشفى الاسد الجامعي السليمين ظاهريا وكانت نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

حسب المعايير المذكورة اعلاه 34,2% بنسبة 33,05% و 36,88% لدى النساء والرجال على التوالي. (28)

عوامل الخطورة

- ان عامل الخطر الاكبر في حدوث المتلازمة الاستقلابية هو زيادة الوزن (الذي يعرف بحساب مشعر كتلة الجسم BMI اكبر او يساوي 25 كغ ام 2) .
- زيادة العمر.
- العرق .
- فترة بعد انقطاع الطمث.
- التدخين .
- حمية مرتفعة الكربوهيدرات.
- وقلة النشاط البدني .
- استخدام الأدوية المهدئة وخاصة كلوزابين.
- وجود قصة عائلية للاصابة بالمتلازمة الاستقلابية . (29)+(30)

المسببات :

يعتقد ان سبب المتلازمة الاستقلابية هو اختلال في وظيفة النسيج الشحمي ومقاومة الانسولين

و إن اختلال وظيفة النسيج الشحمي هو من يلعب دورا هاما في مقاومة الانسولين التابعة للبدانة . (31)

كما إن زيادة حجم الخلايا الدهنية وارتشاح النسيج الشحمي بالبالعات الكبيرة ينتج عنه تحرر للسيتوكينات المساهمة في الالتهاب الجهازى كما يعزز من مقاومة الانسولين .(32)

ولقد تبين أن مقاومة الانسولين تعتبر الوسيط الاساسى في حدوث المتلازمة الاستقلابية .

وبالاضافة لمقاومة الانسولين فان خلل إفراز الانسولين وخلل في مستقبلات الانسولين يساهم في حدوث المتلازمة الاستقلابية وربما هذا الخلل ناتج عن البدانة التي تؤدي الى زيادة مستويات الحموض الدسمة الحرة والى خلل في توزيع الانسولين (تراكم الانسولين في النسيج الشحمي) .(33)

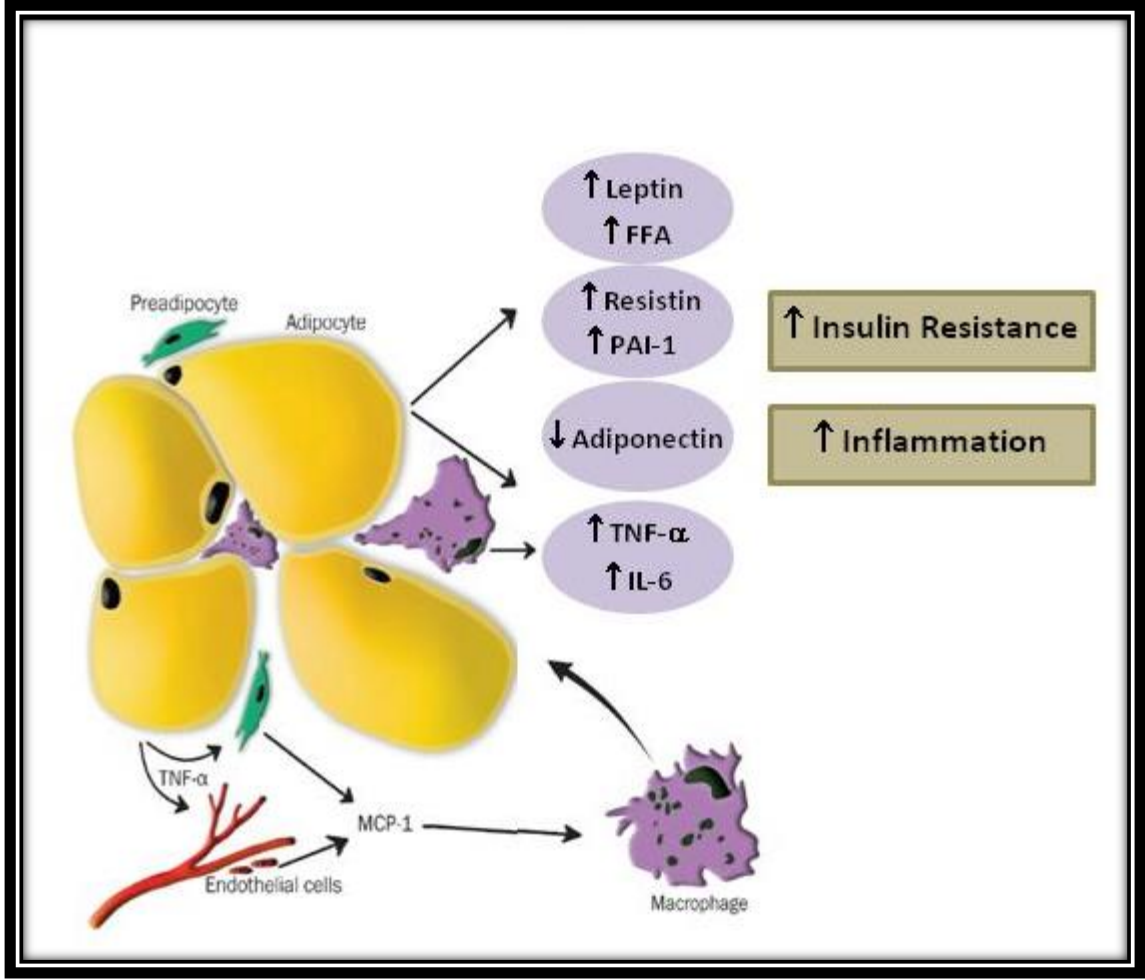
كما يلعب توزيع النسيج الشحمى دورا هاما في المتلازمة الاستقلابية حيث أن النسيج الشحمى الحشوي او داخل البطن يرتبط مع الالتهاب في حين أن النسيج الشحمى تحت الجلد ليس له علاقة بذلك .

وهناك عدة تفسيرات محتملة لما سبق تتضمن عدة ملاحظات تجريبية أثبتت ان الدهون الحشوية المتركرة داخل البطن هي أكثر مقاومة للانسولين حيث تؤدي الى رفع مستويات الحموض الدسمة الحرة في الدوران البابى كما تساهم في انتاج مستويات يمكن ان تكون ضارة من السيتوكينات مثل عامل النخر الورمى واللبتين والادبونكتين ومثبط مفعل البلاسمينوجين .(33)+(34)

كما إن الصفات النفسية بما فيها الغضب والاكتئاب والعدوانية قد تكون مرتبطة بزيادة خطر حدوث المتلازمة الاستقلابية . (35)

ومع ذلك تمثل هذه الاضطرابات النفسية احد اختلاطات المتلازمة الاستقلابية وهذا يبرر المزيد من الدراسات .(36)

وفيما يلي مخطط بسيط يشرح ما سبق:



لمحة عن العلاج

يعتبر تغير نمط الحياة وفقدان الوزن الخطوات الاولى والاكثر اهمية في علاج المتلازمة الاستقلابية. (37)

✓ الحمية: اثبتت الدراسات ان تناول الحبوب ومشتقات الالبان والسّمك يترافق مع انخفاض خطر الاصابة بالمتلازمة الاستقلابية. (38)+(39)

- ✓ النشاط البدني :التوصية الحالية هي النشاط معتدل الكثافة بانتظام لمدة 30 دقيقة في اليوم لـ 5 ايام اسبوعيا مع الالتزام بهذا النشاط على المدى الطويل.(40)
- ✓ التوقف عن التدخين .
- ✓ استجواب عن اعراض متلازمة انقطاع التنفس اثناء النوم وارسال المريض الى الاختصاصي عند الضرورة .
- ✓ جراحة البدانة : تستطب لدى المرضى عاليي الخطورة للمراضة والوفيات المرتبطة بالسمنة في حال فشلت لديهم اساليب انقاص الوزن وهؤلاء المرضى هم :
الذين لديهم BMI اعلى من 40.
او الذين لديهم BMI اعلى من 35 مع واحد او اكثر من الامراض المرتبطة بالسمنة .(41)

لمحة عن العلاج الدوائي

العلاج الدوائي يشمل ادوية تعديل اضطرابات الشحوم و ادوية تخفيض سكر الدم وادوية علاج ارتفاع الضغط الشرياني.
بالاضافة الى العلاج الوقائي بالاسبرين الذي قد يفيد في الوقاية الاولى من الاختلالات القلبية للمتلازمة.(42)

التداخل بين المرضى:

إن انتشار كل من ال COPD والمتلازمة الاستقلابية في تزايد مستمر في الآونة الأخيرة .وقد وجدت الدراسات أن نسبة انتشار البدانة والمتلازمة الاستقلابية أكثر بمرتين لدى مرضى ال COPD .

أغلب الدراسات وجدت أن هذه النسبة تتراوح بين 25.6% و 60.9% (44+43).

كما وجد في دراسة المانية على 170 مريض من مرضى الداء الرئوي الساد المزمن ان نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية كانت 53%, 50%, 37%, و 44% في المراحل GOLD الاولى, الثانية, الثالثة و الرابعة على التوالي. اي بمعدل وسطي 47.5% كما وجد في هذه الدراسة انخفاض ملحوظ في نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى المراحل المتقدمة من الداء الرئوي (44).

التداخل بين COPD ومكونات المتلازمة الاستقلابية :

ال COPD والبدانة:

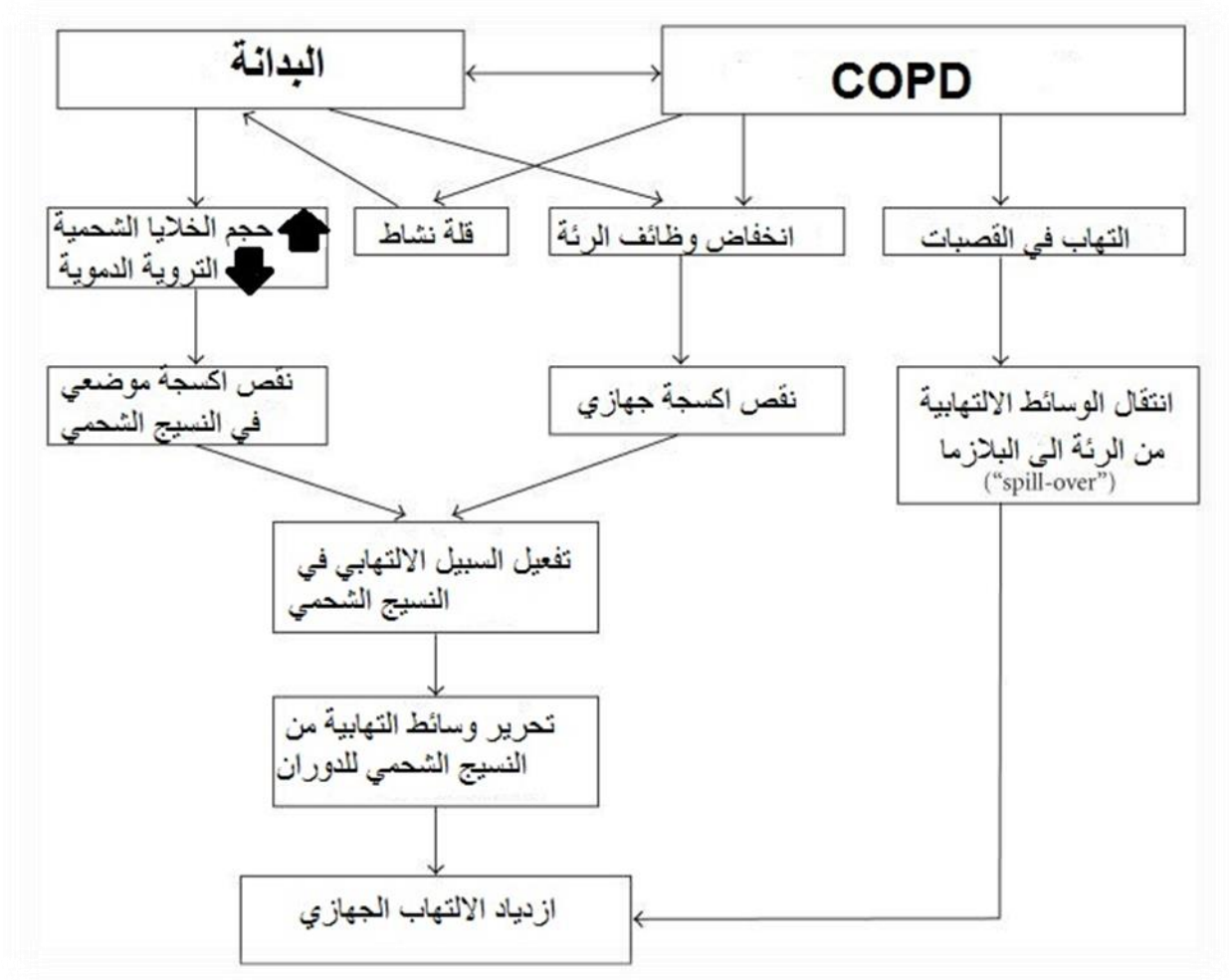
يتم الاعتراف بالعلاقة بين الداء الرئوي الساد المزمن والبدانة بشكل متزايد. ففي دراسة في مدريد اجريت على 198670 من الناس تبين ان 3.2% لديهم COPD وان حوالي 25% من مرضى ال COPD لديهم بدانة وان 20% منهم لديه داء سكري وان 34% منهم لديهم اضطراب في شحوم الدم. (45)

كما اجرى STEUTEN وزملاؤه دراسة في هولندا على 317 مريض COPD للنظر في ارتباط شدة هذا المرض الرئوي مع البدانة وتبين ان انتشار السمنة لدى مرضى ال COPD كان 18% بحيث 16% لدى مرضى المرحلة الاولى و 23.5% لدى مرضى المرحلة الثانية و 5.9% لدى المرحلة الرابعة من المرض الرئوي (46).

إن طبيعة العلاقة بين البدانة والداء الرئوي الساد المزمن لم توضح تماما بعد , لكن لوحظ ان الالتهاب الجهازى هو الحلقة المشتركة بين المرضين كما أن الخمول

البدني لدى مرضى ال COPD بسبب تدهور وظائف الرئة يعرضهم لزيادة الوزن , كما بينت دراسات ان ممارسة النشاط البدني بانتظام ممكن ان يعدل من تدهور وظائف الرئة المتعلق بالتدخين .(47)

وهذا مخطط بسيط يشرح بشكل مبدي التداخل بين البدانة وال COPD من حيث الاليات الامراضية



والبدانة لها تاثير ملحوظ على وظائف الرئة مع أو بدون COPD ومن آثار البدانة في منطقة البطن على الرئة:

- نسبة التهوية على التروية : غير طبيعية .
- انخفاض المطاوعة الرئوية .

- زيادة الجهد التنفسي .
- تحدد قدرة العضلات التنفسية على تحمل الجهد .
- سوء وظيفة الطرق الهوائية الصغيرة مع تحدد في الزفير . (49+48)

كما تم اجراء تحليل تلوي ل 22 دراسة تبين من خلالها ان ترافق البدانة مع ال COPD في المراحل الاولى والثانية تزيد من خطر الوفيات اما ترافق البدانة مع ال COPD في الثالثة والرابعة تنقص من خطر الوفيات .

وهكذا فان الدراسات تشير الى ان كلا من الدنف والبدانة يمكن ان يكون من مجموعة الاضطرابات الاستقلابية التي تترافق مع ال COPD (50).

ال COPD واضطراب شحوم الدم :

كشفت دراسة في مركز للرعاية جنوب الهند ان متوسط LDL لدى مرضى ال COPD كان بمقدار 115 ملغ /د ل بينما كان بمقدار يقارب ال 96 ملغ /د ل لدى مجموعة الشاهد وكان هذا الفارق هام احصائيا . (51)

هذا وقد كشفت دراسات أن نقص الاكسجة المزمن المتقطع يعمل على تحفيز انزيمات كبدية على افراز البروتينات الشحمية مما يؤدي الى ارتفاع في مستويات الكولستيرول منخفض الكثافة وهذا ممكن ان يكون فرضية مقترحة لكن الامر بحاجة لمزيد من الدراسات . (52)

كما بينت دراسة ROTTERDAM التي اجريت لتقييم تاثير الستاتينات على مرضى الداء الرئوي الساد المزمن لاكثر من سنتين ارتباط الستاتينات مع انخفاض في معدل وفيات ال COPD بما يقارب 36% . (53)

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

مع العلم ان للسيتاتينات ميزات عديدة المظاهر مثل خصائصها المضادة للالتهاب وتأثيراتها المعدلة للمناعة كما بينت عدة دراسات ارتباط استعمال السيتاتينات مع انخفاض حوالي 30% من خطر الثورات الحادة لل COPD .(54)

ال COPD والداء السكري :

حسب اغلب الدراسات فان انتشار الداء السكري لدى مرضى ال COPD يتراوح بين 3 الى 12 % .(55+56)

وان الالتهاب الجهازى هو على الأرجح العامل الهام المسؤول عن كل من الداء الرئوى الساد المزمن والداء السكري .

في دراسة NURSES وهي دراسة مستقبلية اجريت على مدى 8 سنوات أظهرت ان مرضى ال COPD لديهم خطر 1.8% لتطور داء سكري وان الوسائط الالتهابية مثل IL6 و TNF الفا و CRP كلها ترتفع في كل من ال COPD و الداء السكري وترتفع هذه الوسائط لحد اكبر لدى مرضى ال COPD البدينين وزائدي الوزن .(57) كما وضح ANGSTROM وزملاؤه في دراسة لهم ان انخفاض وظائف الرئة لدى مرضى ال COPD عامل خطر هام في تطور الداء السكري لديهم .(58)

ال COPD وارتفاع الضغط الشرياني :

ان المسح الصحى في الولايات المتحدة الامريكية منذ عام 1992 أثبت حدوث ارتفاع الضغط الشرياني بنسبة 6.2% لدى مرضى ال COPD وكان حدوثه معتمدا على شدة انسداد الطرق الهوائية .(59)

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

ان الاليات الامراضية لارتفاع الضغط الشرياني لدى مرضى ال COPD هي :

- التضيق الوعائي المتعلق بنقص الاكسجة .
- أذية الجذور الحرة .
- الخلل الوظيفي البطاني .
- تصلب الشرايين . (61+60)

كما بينت الدراسات ان السيطرة على ارتفاع الضغط الشرياني لدى مرضى ال COPD يحسن من نسبة وفيات ال COPD المتعلقة باسباب قلبية وعائية . (63+62)

الفرضيات المقترحة لتفسير التداخل بين المرضين :

إن عوامل خطر تطور كل من ال COPD و المتلازمة الاستقلابية متشابهة في عدة نواحي واهم هذه العوامل هي :

- التدخين .
- الوراثة .
- قلة النشاط البدني .
- تحدد جريان الهواء في الطرق الهوائية .
- البدانة . (64)

وان اهم الية محتملة فرضت لتكون المسؤولة عن تطور المرضين والعلاقة بينهما هي الاستجابة الالتهابية الجهازية (Systemic Inflammation Response) (65)

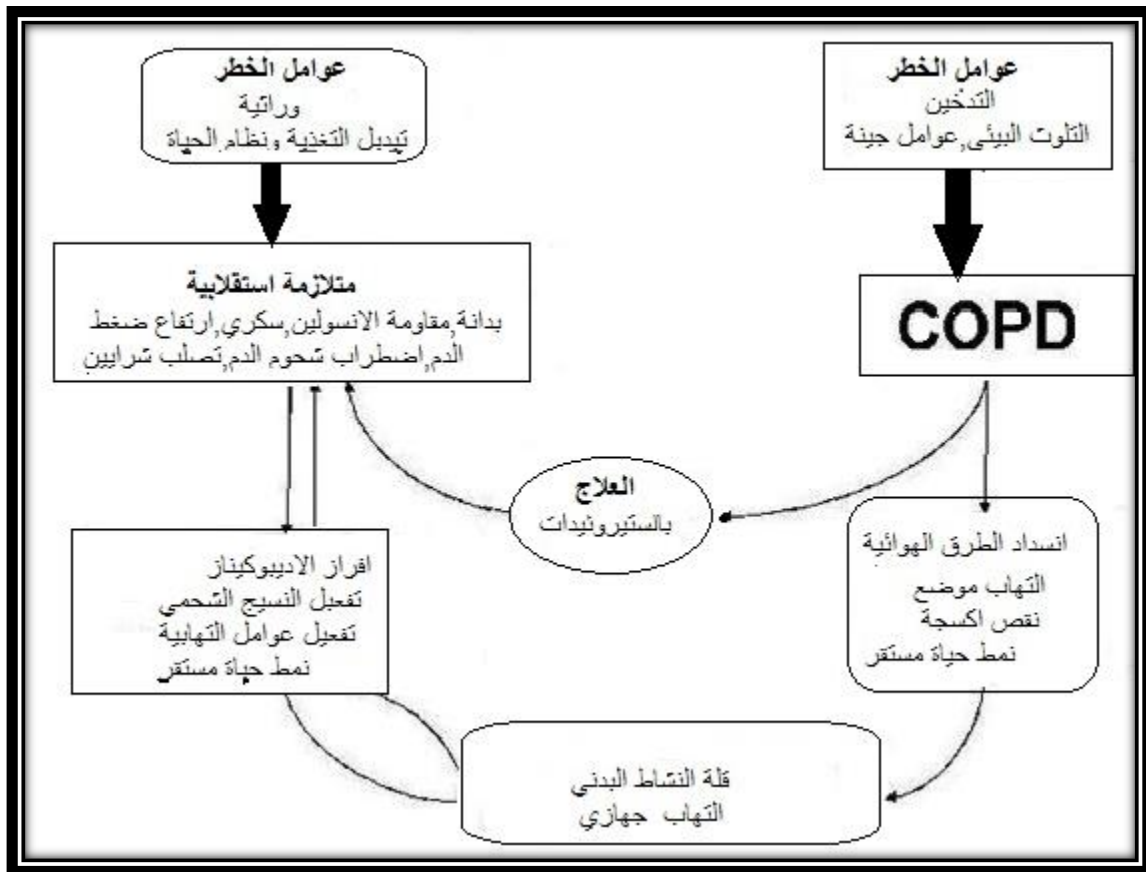
كما يوجد عدة آليات مقترحة لاقامة الصلة بين المرضين:

- التهاب الأنسجة الدهنية .

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

- قلة النشاط الفيزيائي .
- قصور الغدد التناسلية .
- تأثير الستيروئيدات . (66+67)

والمخطط التالي يوضح ما سبق:



الالتهاب الجهازى كآلية امراضية :

ذكر تحليل تلوي ل 14 تقرير الارتباط الوثيق بين الداء الرئوي الساد المزمن وبين ارتفاع العلامات الالتهابية مثل الفيبرينوجين , CRP , TNF الفا (68).

حيث أثبتت الدراسات ارتفاع معدلات العلامات الالتهابية

في القشع والغسالة القصبية السنخية والخزعة داخل القصبات لدى مرضى الداء الرئوي الساد المزمن (69+70)

كما أثبتت مجموعة من دراسات ارتفاع ارقام المشعرات الالتهابية في الدم المحيطي لمرضى ال COPD (71).

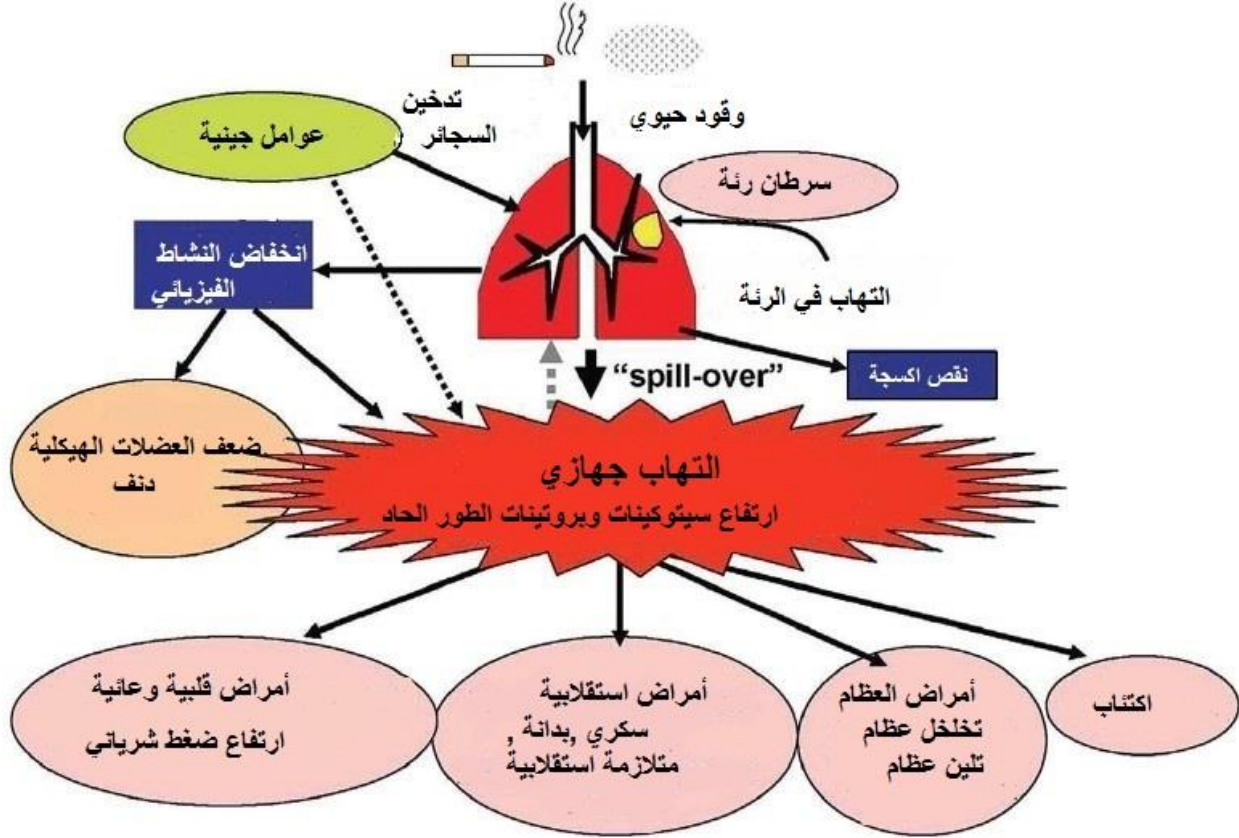
وهذا يعد جزءا من ظاهرة التعميم او الانتشار (Spill_Over)

وهذه الظاهرة تفسر بأنها عبارة عن انتشار للوسائط الالتهابية من الرئتين الى الدوران الجهازى وهذا يؤدي الى ارتفاع نسبة هذه الوسائط مثل (الانترلوكين 8 والعامل المنخر الورمي الفا). في مصل مرضى الداء الرئوي الساد المزمن وهذه الوسائط هي المسؤولة عن تطور البدانة والمتلازمة الاستقلابية والداء السكري لديهم .(66)

وان ظاهرة ال انتشار او التعميم Spill_Over هي المسؤولة في المقام الاول عن الالتهاب الجهازى لدى مرضى COPD .

والشكل التالي يوضح ما سبق :

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

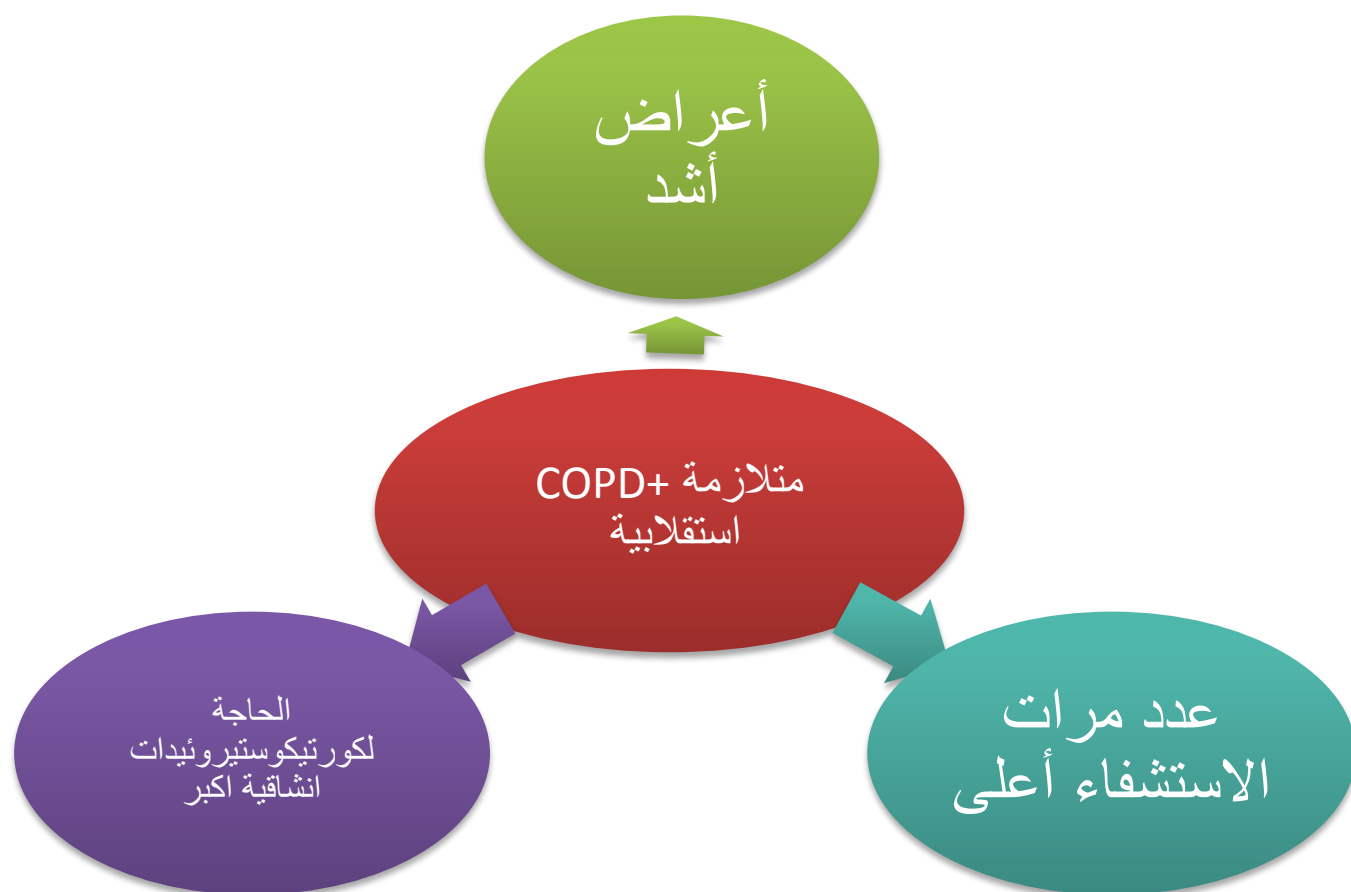


خصائص المرض المشترك (COPD & MTS):

اثبتت الدراسات ان مرضى الداء الرئوي الساد المزمن مع متلازمة استقلابية لديهم زلة تنفسية اشد وعدد مرات استشفاء اعلى سواء لاسباب رئوية او غير رئوية

كم ان العديد من الدراسات اثبتت ان مرضى الداء الرئوي الساد المزمن الذين لديهم متلازمة استقلابية لديهم شكل اشد من المرض الرئوي

ويحتاجون لكورتيكوستيروئيدات انشاقية بكميات اكبر من غيرهم للسيطرة على الاعراض. (72)



القسم العملي

اهمية وخلفية الدراسة :

لذلك نظرا لتركيز معظم الاطباء على تدبير الاعراض الصدرية للداء الرئوي الساد المزمن وعدم التركيز على ترافق هذا المرض الجهازى مع المتلازمة الاستقلابية وخاصة في المراحل الاولى منه نقوم قي هذه الدراسة بتسليط الضوء على ضرورة الاستقصاء الباكر عن عناصر المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى الداء الرئوي الساد المزمن بمراحله المختلفة وذلك للسعي نحو العلاج الباكر لهذه الامراض المزمنة الذي من شأنه أن يخفض من نسبة المراضة والوفيات لمرضى ال COPD .

هدف الدراسة:

الهدف الرئيسي :

هو تحديد نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى الداء الرئوي الساد المزمن بمختلف مراحله .

الأهداف الثانوية :

- 1.السعي نحو استقصاء مبكر لعناصر المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى الداء الرئوي الساد المزمن.
- 2.محاولة التشخيص الباكر للأمراض الجهازية التي ترافق الداء الرئوي الساد المزمن .

3. السعي نحو العلاج المبكر للأمراض الجهازية المرافقة للداء الرئوي الساد المزمن وهذا يضمن سيطرة افضل على المرض الرئوي بالاضافة الى تحسين نوعية الحياة لدى المريض .

مواد وطرق الدراسة :

تصميم الدراسة :

تم اجراء دراسة ذات مقطع مستعرض Cross section على مرضى الداء الرئوي الساد المزمن المراجعين لقسم الصدرية في مشفى الاسد والمواساة الجامعيين لتحديد نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لديهم , وكان عدد المرضى 205 مريض من اجل فاصلة ثقة 97.3% . وذلك حسب الموقع www.OpenEpi.com للدراسات الاحصائية .

اختيار المرضى :

تم اختيار مرضى الداء الرئوي الساد المزمن المستقرين المشخص لهم المرض حسب وظائف الرئة بعد إعطاء الموسعات القصبية .
وتم تصنيف المرضى تبعا لشدة المرض لديهم حسب

Combined Assessment Of COPD

الى الاصناف التالية A,B,C,D. (راجع الجدول في الصفحة 11).

كما تم الحصول على الموافقة المستنيرة من جميع المرضى المشاركين في الدراسة .

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد اجراء بحث علمي عن نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول او رفض ذلك , لكن قبل ان تتخذ قرارك نرجو منك ان تقرأ بعناية المعلومات التالية :

1. في حال موافقتك على الاشتراك سيتم قياس الضغط الشرياني لديك وقياس محيط الخصر واجراء اختبار وظائف رئة وتحاليل مخبرية تضم (سكر الدم الصيامي _ شحوم الدم _ الكولستيرول عالي الكثافة) .

2. ان هذه الاستقصاءات تجرى بشكل شبه روتيني لجميع المرضى المقبولين في المشفى , وعند الحاجة للمرضى المراجعين .

3. سوف يساعدك ذلك على تشخيص باكر لامراض جهازية قد تكون موجودة لديك و سوف يقيك العلاج الباكر من اختلاطات هذه الامراض المزمنة .

4. سيتم الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم ادارة المشفى .

5. لن يتم نشر اية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي .

6. اخيرا يجب ان تعلم ان عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة لن تؤثر على تدبير مرضك .

في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع ادنى هذه الورقة .

لقد قرأت المعلومات الواردة اعلاه وكان لدي الفرصة لاطرح الاسئلة وحصلت على اجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة .

اسم المشارك..... توقيع المشارك.....

معايير الاستبعاد :

1. يستبعد كل شخص يستعمل ادوية مضادة للذهان خاصة CLOZAPINE.
2. المرضى الذين لديهم امراض غدية مرافقة مثل كوشينغ, قصور الدرق .
3. النساء الحوامل (وذلك لوجود امراض خاصة مترافقة مع الحمل مثل ارتفاع الضغط الحلمي -زيادة الوزن -.....)
4. النساء بعد سن اليأس .
5. النساء المصابات ب متلازمة المبيض متعدد الكيسات .

وذلك لوجود مجموعة من الدراسات تبين زيادة نسبة تواتر المتلازمة الاستقلابية لدى هذه الفئات المستبعدة . (75+74+73)

وقد تم استبعاد سبع نساء بسبب تجاوزهن سن اليأس وثلاث نساء بسبب قصور الدرق ورجل واحد بسبب تناوله لمضادات الذهان ,وبهذا أصبح عدد مرضى الدراسة 194 مريضا .

مراحل العمل :

- 1.تم إخضاع جميع المرضى المشاركين في الدراسة لاجراء وظائف رئة قبل وبعد اعطاء الموسعات القصبية الانشاقية لتشخيص ال COPD وتحديد شدته حسب ال GOLD . كما موضح في الجدول صفحة 10
2. استجواب دقيق ومفصل للمرضى عن السوابق المرضية والدوائية والامراض والعلاجات الحالية (التدخين – اسئلة ال CAT -الامراض الحالية –عدد الهجمات في السنة) كما هو موضح في الاستبيان .

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

3. تصنيف المرضى حسب Combined Assessment Of COPD الى

مجموعات A, B, C, D.

4. قياس محيط الخصر .

5. قياس الضغط الشرياني .

6. تحاليل مخبرية تشمل (سكر الدم الصيامي – الشحوم الثلاثية TG – الكولستيرول منخفض الكثافة HDL).

الاستبيان

اسم المريض	ذكر / أنثى	العمر	التدخين باكيت سنة

هل لديك؟؟	نعم	لا	العلاج الحالي
داء سكري نمط ثاني			
ارتفاع ضغط شرياني			
اضطراب في شحوم الدم			
هل لديك امراض اخرى؟؟			
علاجات سابقة او حالة اخرى؟؟؟			

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

استجابات أسئلة ال CAT ؟؟

أعاني من السعال طوال الوقت	5	4	3	2	1	0	لا أعاني من السعال
صدرتي ممتلئ بالقشع	5	4	3	2	1	0	صدرتي غير ممتلئ بالبلغم
أشعر بضيق شديد في صدرتي	5	4	3	2	1	0	لا أشعر بضيق في صدرتي أبدا
أعاني من الالتهاب الشديد عند السير لأعلى تل أو اصعد دورا واحد من السلم	5	4	3	2	1	0	لا أعاني من الالتهاب عند السير لأعلى تل أو اصعد السلم
قدراتي محدودة جدا عند القيام بأنشطة المنزل	5	4	3	2	1	0	أستطيع القيام بجميع أنشطة المنزل
لا أشعر بالثقة مطلقا عند مغادرة المنزل بسبب حالة رئتي	5	4	3	2	1	0	أستطيع مغادرة المنزل بثقة
لا أنام بعمق بسبب حالة رئتي	5	4	3	2	1	0	أنام بعمق
ليس لدي طاقة على الإطلاق	5	4	3	2	1	0	لدي الكثير من الطاقة

مجموع نقاط ال CAT				
عدد الثورات الحادة في السنة				
وظائف الرئة				
A	B	C	D	تصنيف ال COPD
قياس محيط الخصر				
قياس الضغط الشرياني				
التحاليل المخبرية				
سكر الدم الصيامي				
			HDL	TG
لا	نعم	هل يحقق معايير المتلازمة الاستقلابية		

النتائج والتحليل الإحصائي :

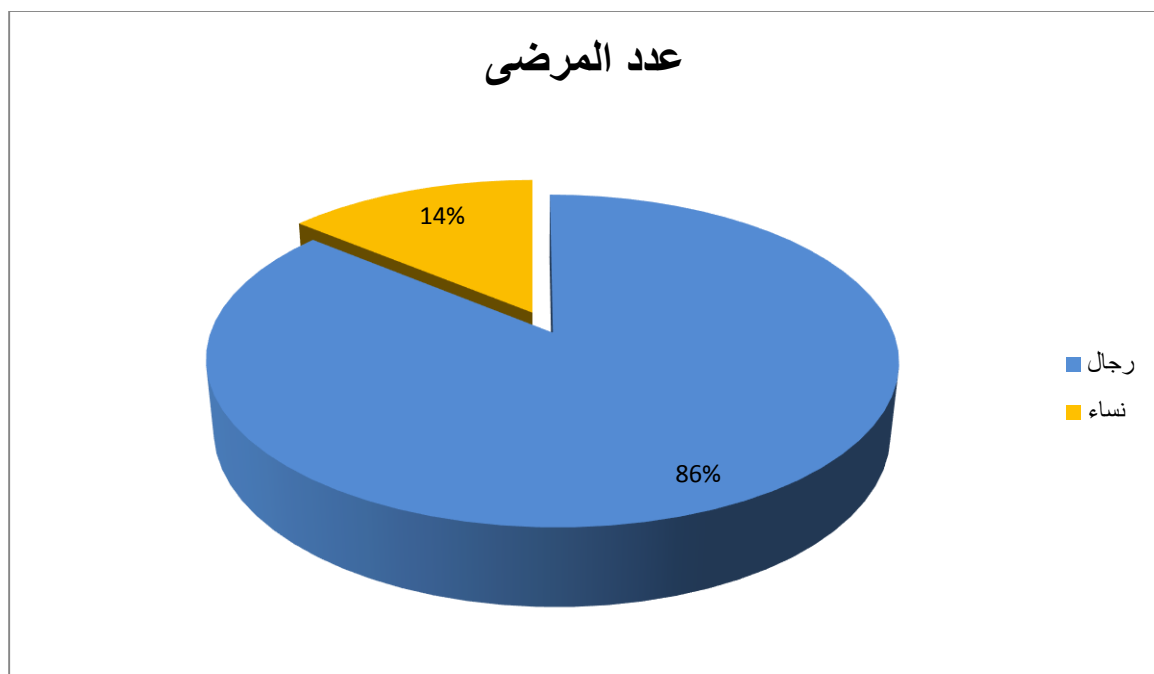
توفرت لدينا المعلومات المطلوبة للدراسة لدى 194 مريضاً بـ ال COPD من أصل 205 مريض بعد استبعاد 11 مريضاً من الدراسة .

مرضى الدراسة تتراوح أعمارهم بين (40 - 65) سنة وسطياً (52) سنة وكان عدد المرضى الرجال (166) رجلاً بنسبة (86%) من المجموع الكلي للمرضى , كما كان عدد المرضى النساء (28) امرأة بنسبة (14%) من المجموع العام للمرضى . وهذا موضح في الجدول (1):

النسبة المئوية	العدد	جنس العينات
86%	166	رجال
14%	28	نساء
100%	194	العدد الكلي

جدول رقم (1)

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD



أما الجدول رقم (2) يظهر لنا توزيع مرضى الدراسة حسب العمر :

العمر / الجنس	49-40	59-50	65- 60	المجموع
رجال	7	94	65	166
نساء	25	3	0	28
المجموع	32	97	65	194

جدول رقم (2)

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

تحققت معايير المتلازمة الاستقلابية لدى (53) مريضاً من مجموع مرضى ال COPD الذين دخلوا في الدراسة وهو (194) بذلك تكون نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى ال COPD في دراستنا هي (27.31 %) .

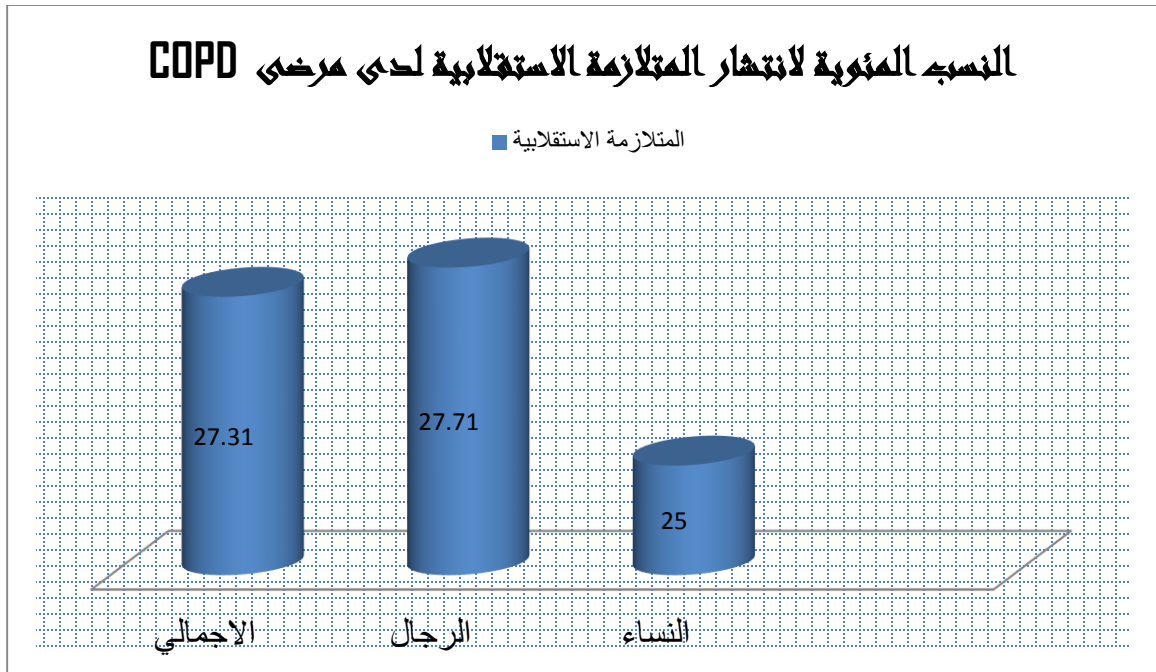
حيث كان عدد المرضى الرجال الذين تحققت لديهم معايير المتلازمة الاستقلابية (46) مريضاً من أصل (166) فهذا تكون نسبة المتلازمة الاستقلابية لدى الرجال المصابين ب COPD في دراستنا هي (27.71 %) .

كما بلغ عدد النساء اللواتي تحققت لديهم معايير المتلازمة الاستقلابية (7) مريضة من أصل (28) فهذا تكون نسبة المتلازمة الاستقلابية لدى النساء المصابات ب ال COPD في دراستنا هي (25 %) .

والجدول رقم (3) يوضح ما سبق :

النسبة المئوية	عدد المرضى الذين تحققت لديهم معايير المتلازمة الاستقلابية	العدد الكلي	جنس المرضى
%27.71	46	166	رجال
%25	7	28	نساء
%27.31	53	194	المجموع الكلي

جدول رقم (3)



وبالاعتماد على تصنيف مرضى ال COPD الى مجموعات A, B, C, D حسب الخطورة فقد تبين ان :

مرضى المجموعة A :

بلغ عددهم (55) من أصل (194) مريضا اي بنسبة (28.35%) من مجموع المرضى الكلي كما بلغ عدد المرضى الذين تحققت لديهم معايير المتلازمة الاستقلابية من بين مرضى المجموعة A (19) مريضا اي بنسبة (34.55%) من مرضى هذه المجموعة .منهم (2)نساء و(17)رجال .

مرضى المجموعة B :

بلغ عددهم (37) مريضا من أصل (194) مريضا اي بنسبة (19.07%) من مجموع المرضى الكلي كما بلغ عدد المرضى الذين تحققت لديهم معايير المتلازمة الاستقلابية من بين مرضى المجموعة B (12) مريضا اي بنسبة (32.34%) من مرضى هذه المجموعة .منهم (4) نساء و(8)رجال .

مرضى المجموعة C :

بلغ عددهم (34) من أصل (194) مريضاً أي بنسبة (17.53%) من مجموع المرضى الكلي كما بلغ عدد المرضى الذين تحققت لديهم معايير المتلازمة الاستقلابية من بين مرضى المجموعة C (12) مريضاً أي بنسبة (35.29%) من مرضى هذه المجموعة، جميعهم رجال .

مرضى المجموعة D :

بلغ عددهم (68) من أصل (194) مريضاً أي بنسبة (30.05%) من مجموع المرضى الكلي كما بلغ عدد المرضى الذين تحققت لديهم معايير المتلازمة الاستقلابية من بين مرضى المجموعة D (10) مريضاً أي بنسبة (14.70%) من مرضى هذه المجموعة، منهم (9) رجال وامرأة واحدة .

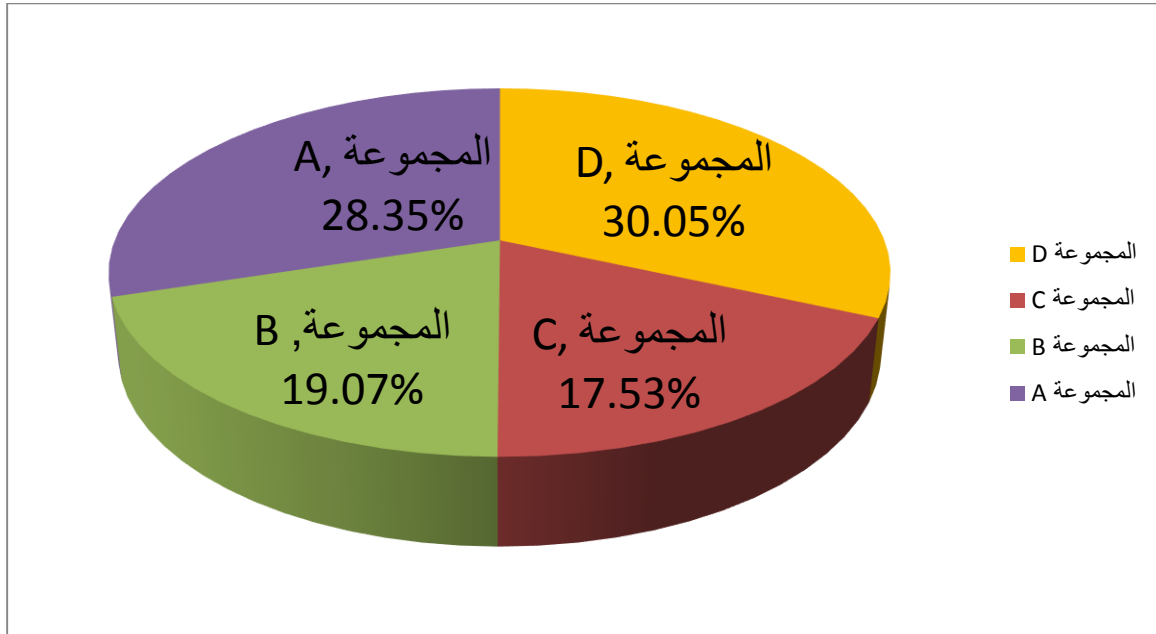
والجدول رقم (4) يبين اعداد المرضى مع النسب لكلا المرضين .

النسبة المئوية	عدد مرضى المتلازمة الاستقلابية	النسبة المئوية	عدد المرضى	تصنيف مرضى ال COPD
%34.55	19	%28.35	55	A
%32.43	12	%19.07	37	B
%35.39	12	%17.53	34	C
%14.70	10	%30.05	68	D

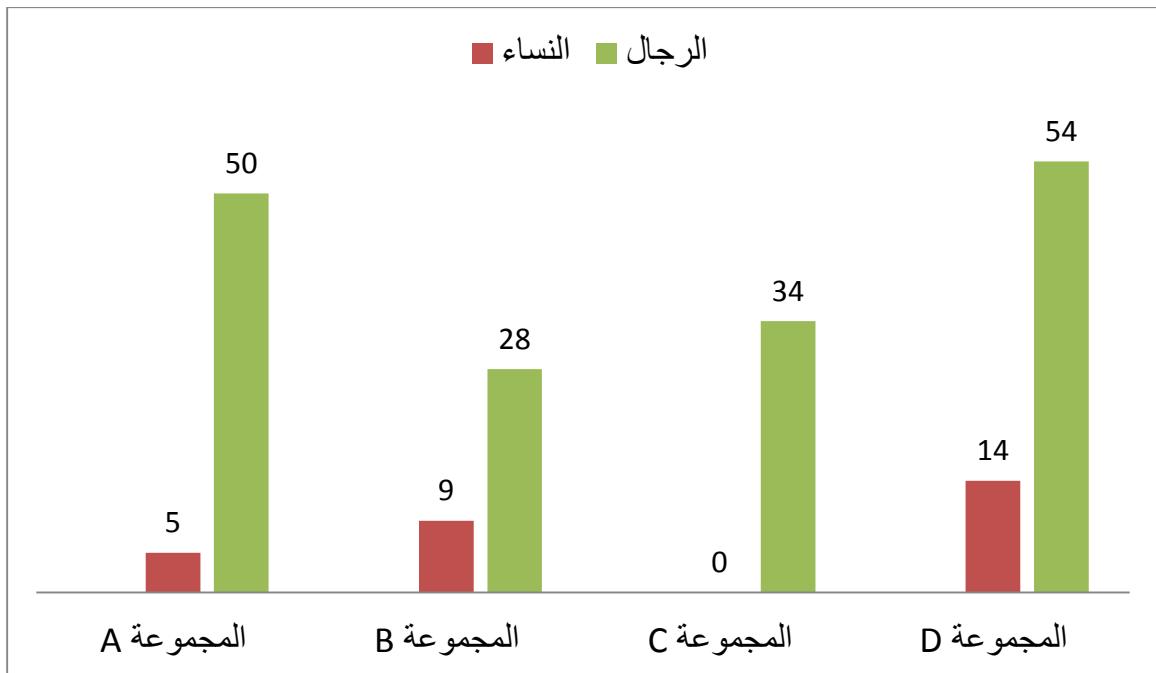
جدول رقم (4)

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

وفيما يلي مخطط يبين توزيع مرضى ال COPD الى مجموعات حسب الشدة :

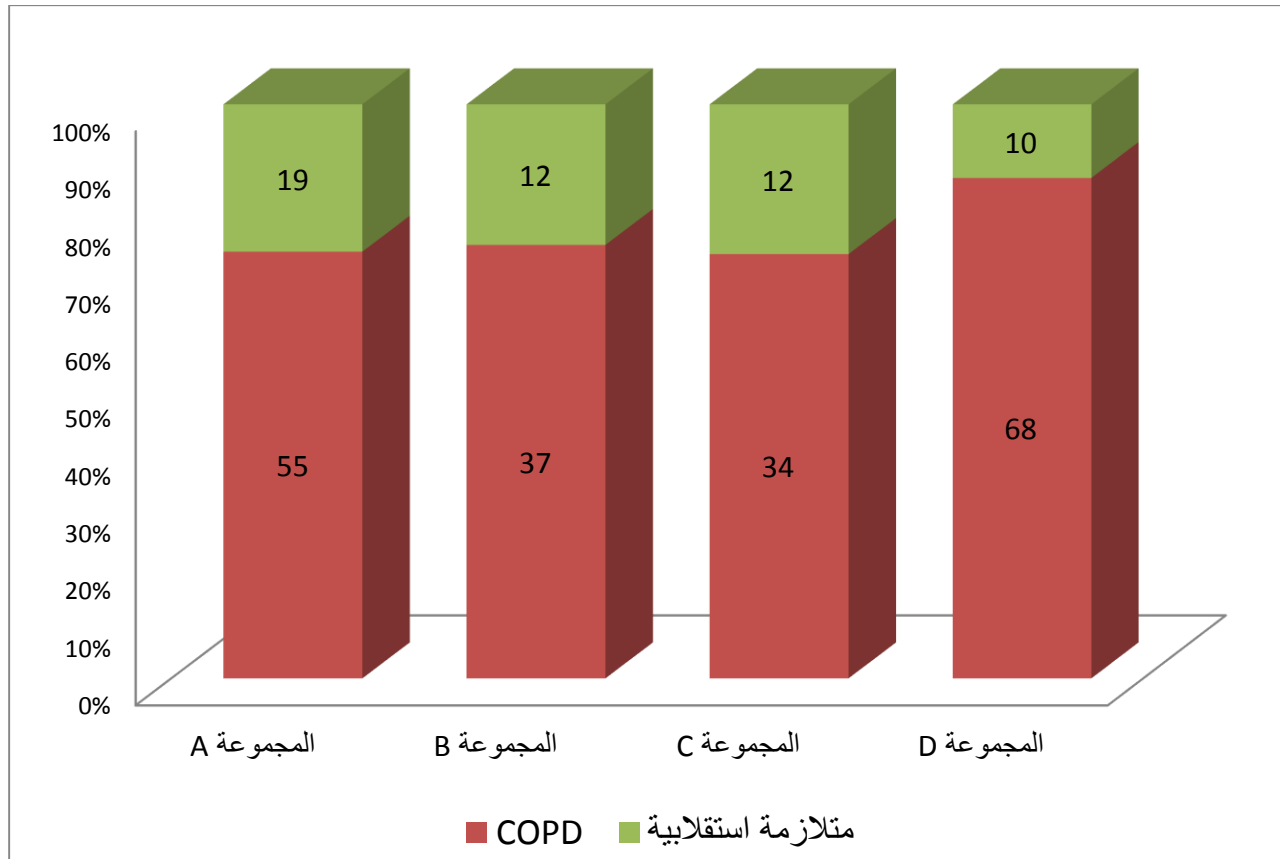


وفيما يلي جدول يبين توزيع النساء والرجال ضمن مجموعات ال COPD :



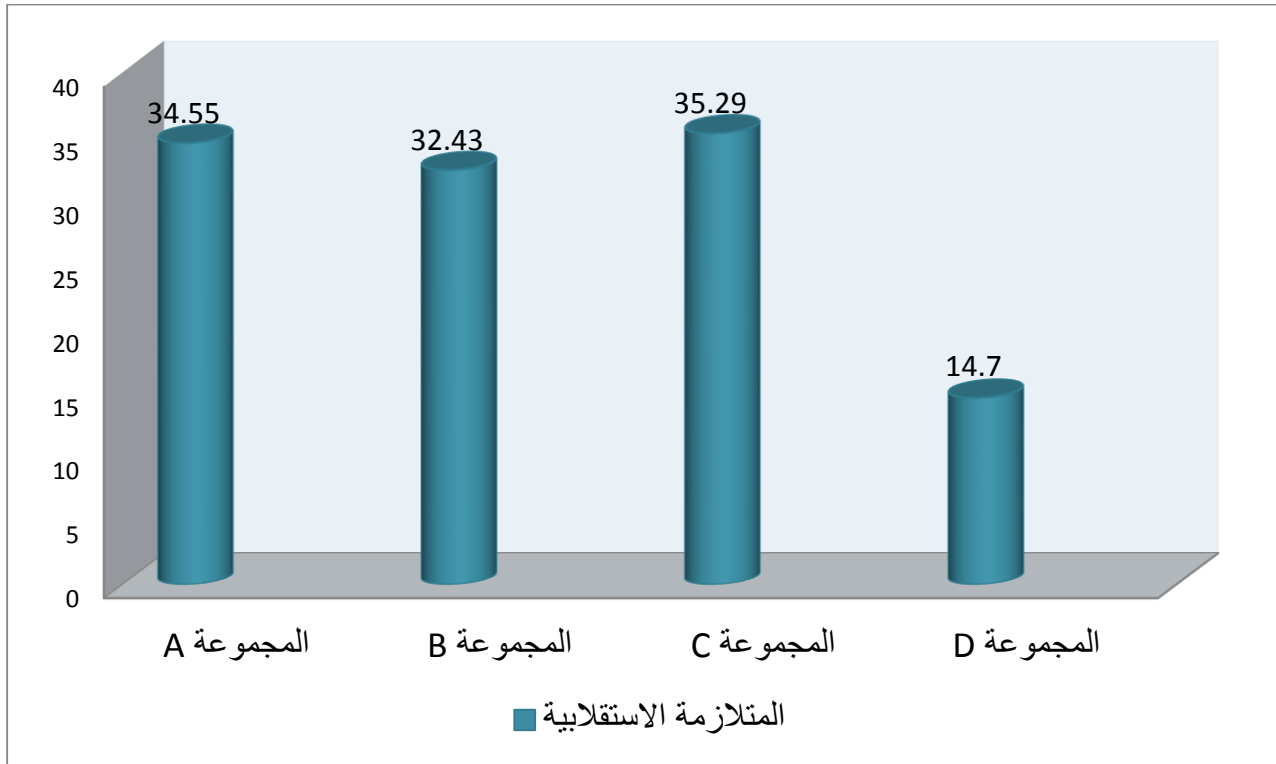
نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

وفيما يلي مخطط يبين توزع المتلازمة الاستقلابية بين مجموعات ال COPD



نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

وفي ما يلي النسب المئوية لانتشار المتلازمة الاستقلابية في كل مرحلة من مراحل ال COPD ..



وجد أنه من اصل مجموع المرضى العام في دراستنا وهو (194) تبين ان (66) مريضا لديه داء سكري منهم (18) مريضا تم اكتشاف الداء السكري حديثا أثناء عملية المسح لاغراض دراستنا هذه.

وعلى هذا يكون انتشار الداء السكري لدى مرضى ال COPD في عينة دراستنا هذه هو (34.02%)

ويكون نسبة اكتشاف الحالات الجديدة اثناء عملية المسح للداء السكري هو (27.27%) من مجموع مرضى ال COPD المصابين بالداء السكري.

كما تبين ان (86) مريضا من مرضى ال COPD في دراستنا مصابون بارتفاع الضغط الشرياني منهم 16 مريضا اكتشف ارتفاع الضغط لديهم اثناء عملية المسح

وبهذا يكون نسبة ارتفاع الضغط الشرياني في عينة دراستنا من مرضى ال COPD هي (44.32%) منهم (18.6%) اكتشاف حديث اثناء المسح .

كما تبين ان (32) مريضا من مرضى ال COPD في دراسنا مصابون بارتفاع الشحوم الثلاثية منهم 6 مريضا اكتشف هذا الاضطراب لديهم اثناء عملية المسح وبهذا يكون نسبة ارتفاع شحوم الثلاثية في الدم في عينة دراستنا من مرضى ال COPD هي (16.49%) منهم (18.75 %) اكتشاف حديث اثناء المسح .

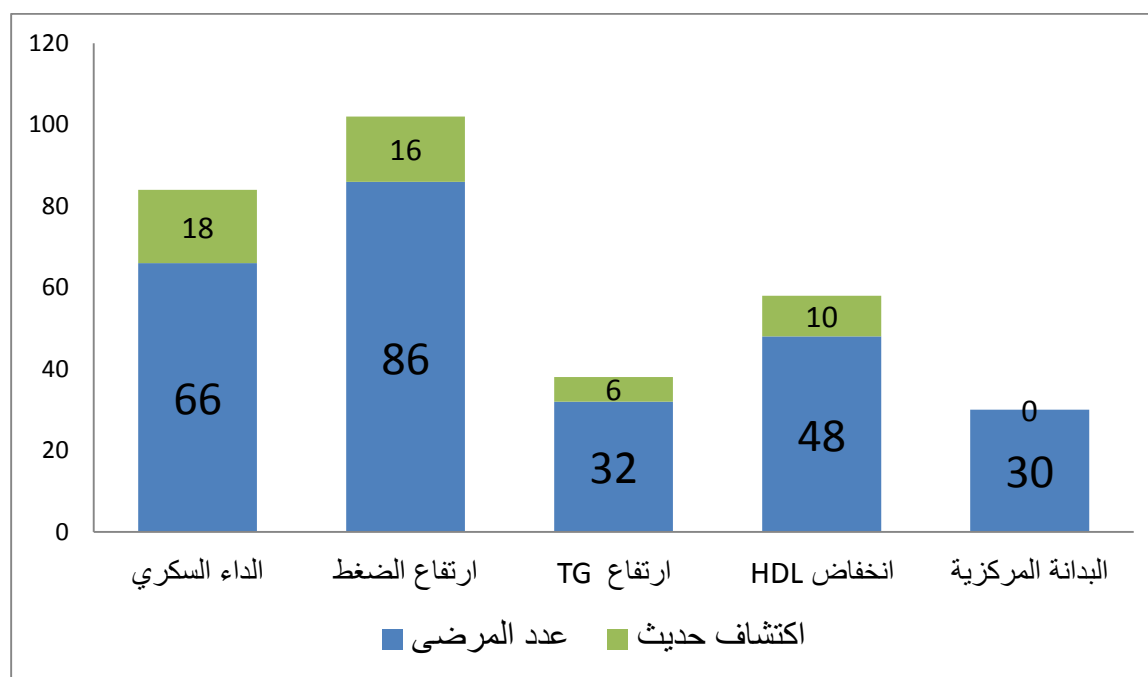
كما تبين ان (48) مريضا من مرضى ال COPD في دراسنا مصابون بانخفاض في عيار الدهون عالية الكثافة (HDL) منهم 10 مريضا اكتشف هذا الاضطراب لديهم اثناء عملية المسح وبهذا يكون نسبة مرضى انخفاض ال HDL في عينة دراستنا من مرضى ال COPD هي (24.74%) منهم (20.83 %) اكتشاف حديث اثناء المسح .

كما تبين ان (30) مريضا من مرضى ال COPD في دراسنا مصابون بالبدانة المركزية (باعتبار محيط الخصر مشعر لها) وبهذا يكون نسبة انتشار البدانة المركزية في عينة دراستنا من مرضى ال COPD هي (15.64 %) .

والجدول رقم (5) يوضح ما سبق :

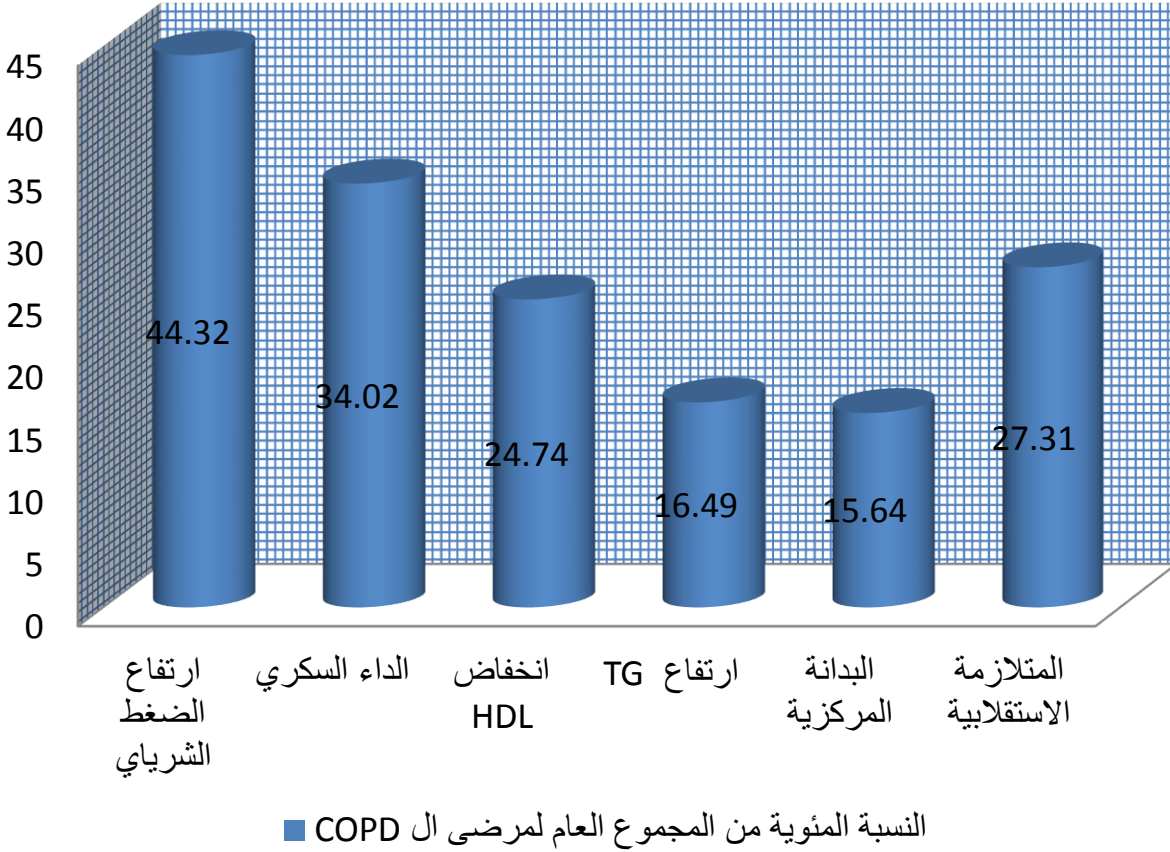
الاضطراب	عدد المرضى	النسبة المئوية	مرضى اكتشاف حديث	النسبة المئوية
الداء السكري	66	%34.02	18	%27.27
ارتفاع الضغط الشرياني	86	%44.32	16	%18.60
ارتفاع TG	32	%16.49	6	%18.65
انخفاض HDL	48	%24.74	10	%20.83
البدانة المركزية	30	%15.64	-----	-----

جدول رقم (5)



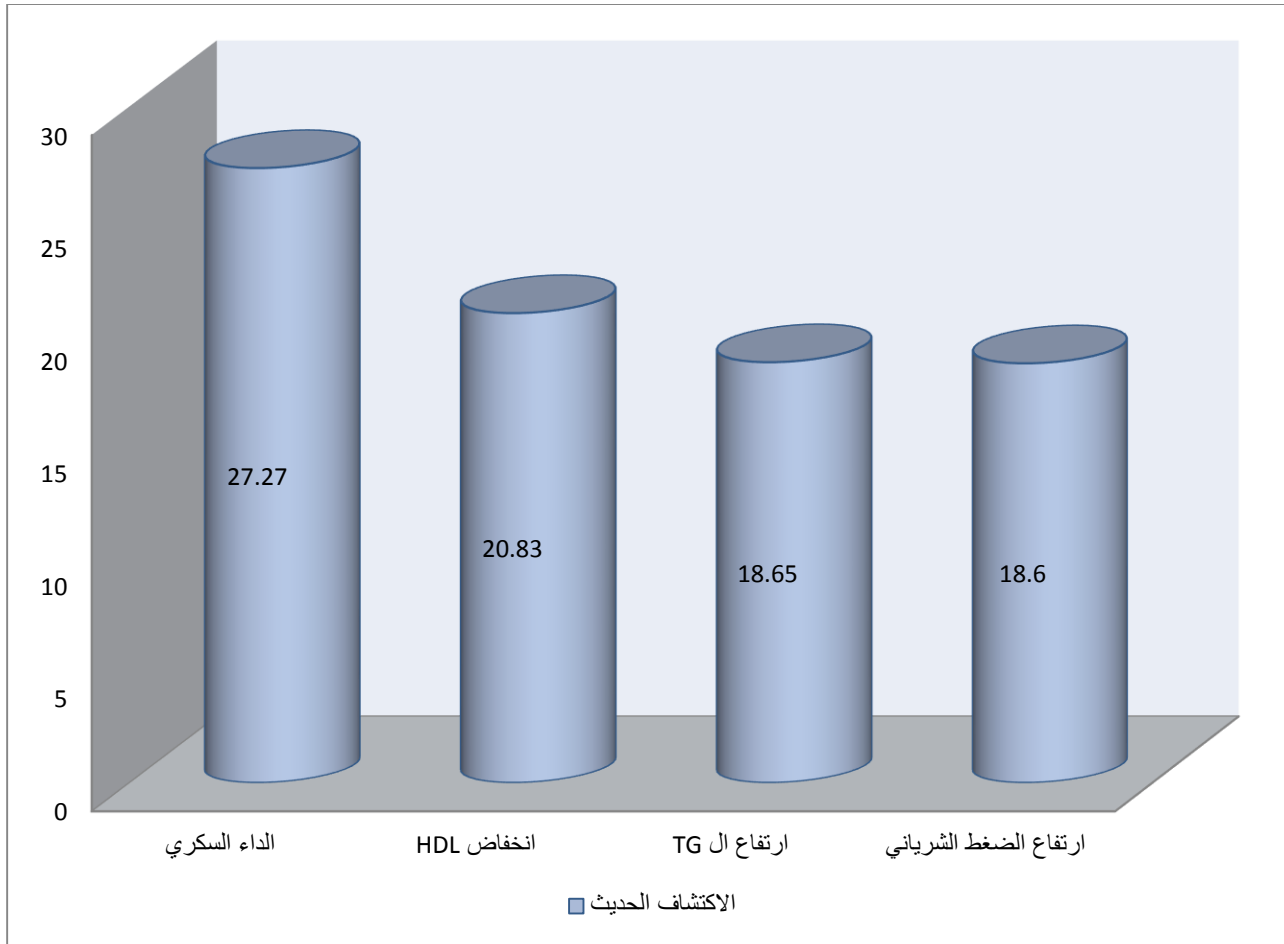
نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

وفيما يلي مخطط يوضح النسب المئوية لانتشار الداء السكري وارتفاع الضغط الشرياني واضطراب الشحوم والبدانة المركزية كل على حدى لدى مرضى ال COPD في العينة المدروسة مرتبة حسب الاضطراب الاكثر شيوعا.



نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

وفيما يلي مخطط يبين لنا نسبة الاضطرابات المرضية المكتشفة حديثا في عينة مرضانا من COPD أثناء عملية المسح المخبري والسريري عن مكونات المتلازمة الاستقلابية .



وبالاعتماد على تصنيف الـ COPD الى مجموعات حسب الشدة {D ,C ,B ,A } تم حساب نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها في كل مجموعة على حدى :

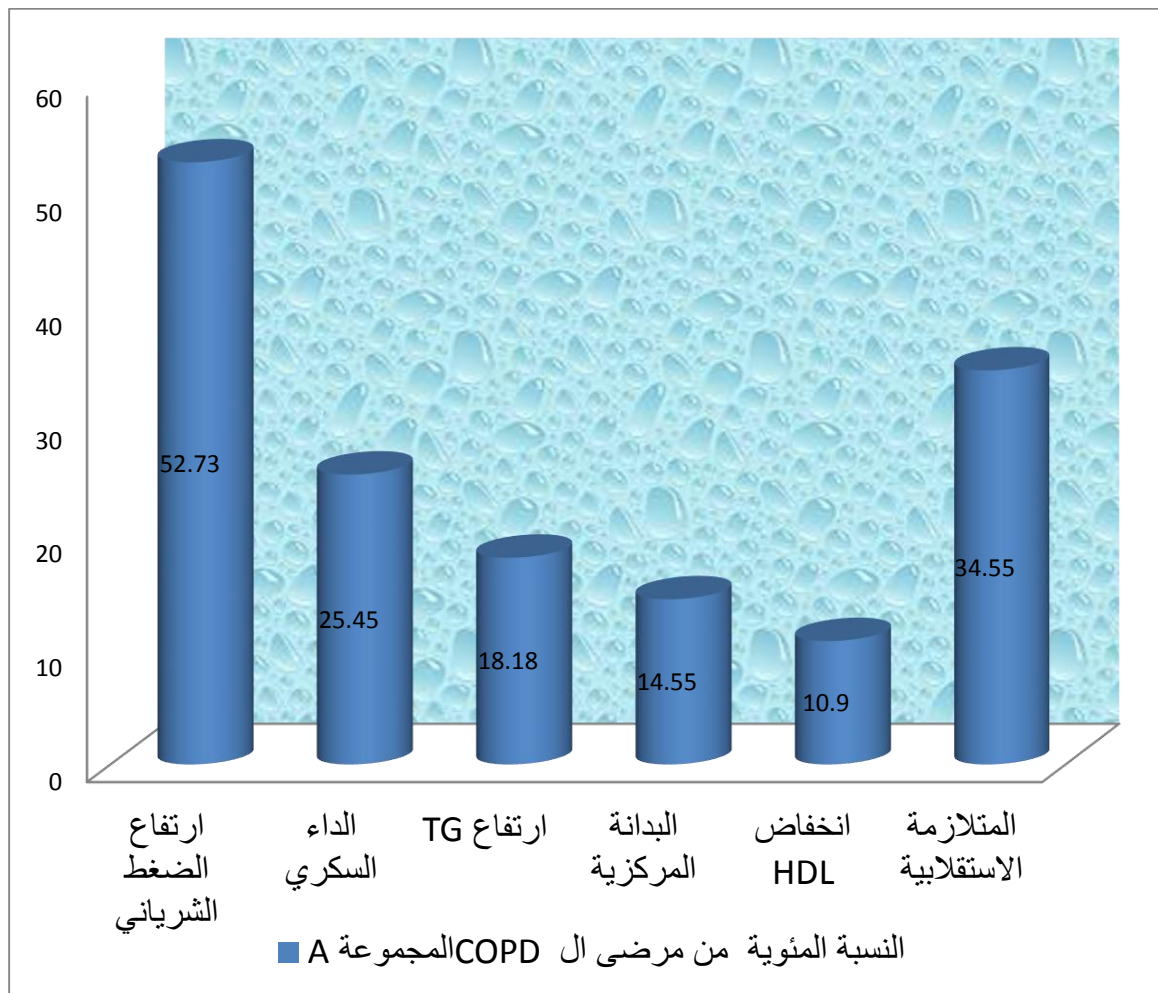
مرضى المجموعة A :

النسبة المئوية من عدد مرضى الداء المدروس	مرضى الاكتشاف الحديث	النسبة المئوية من اصل مرضى المجموعة A	عدد المرضى	المجموعة A (55 مريضاً)
%21.43	3	%25.45	14	الداء السكري
%20.68	6	%52.73	29	ارتفاع الضغط الشرياني
%20	2	%18.18	10	ارتفاع TG
%50	3	%10.90	6	انخفاض HDL
-----	-----	%14.55	8	البدانة المركزية
-----	-----	%34.55	19	المتلازمة الاستقلابية

جدول رقم (6)

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

وفيما يلي مخطط يظهر النسب المئوية لانتشار مكونات المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى المجموعة A بالترتيب حسب الداء الاعلى انتشارا .



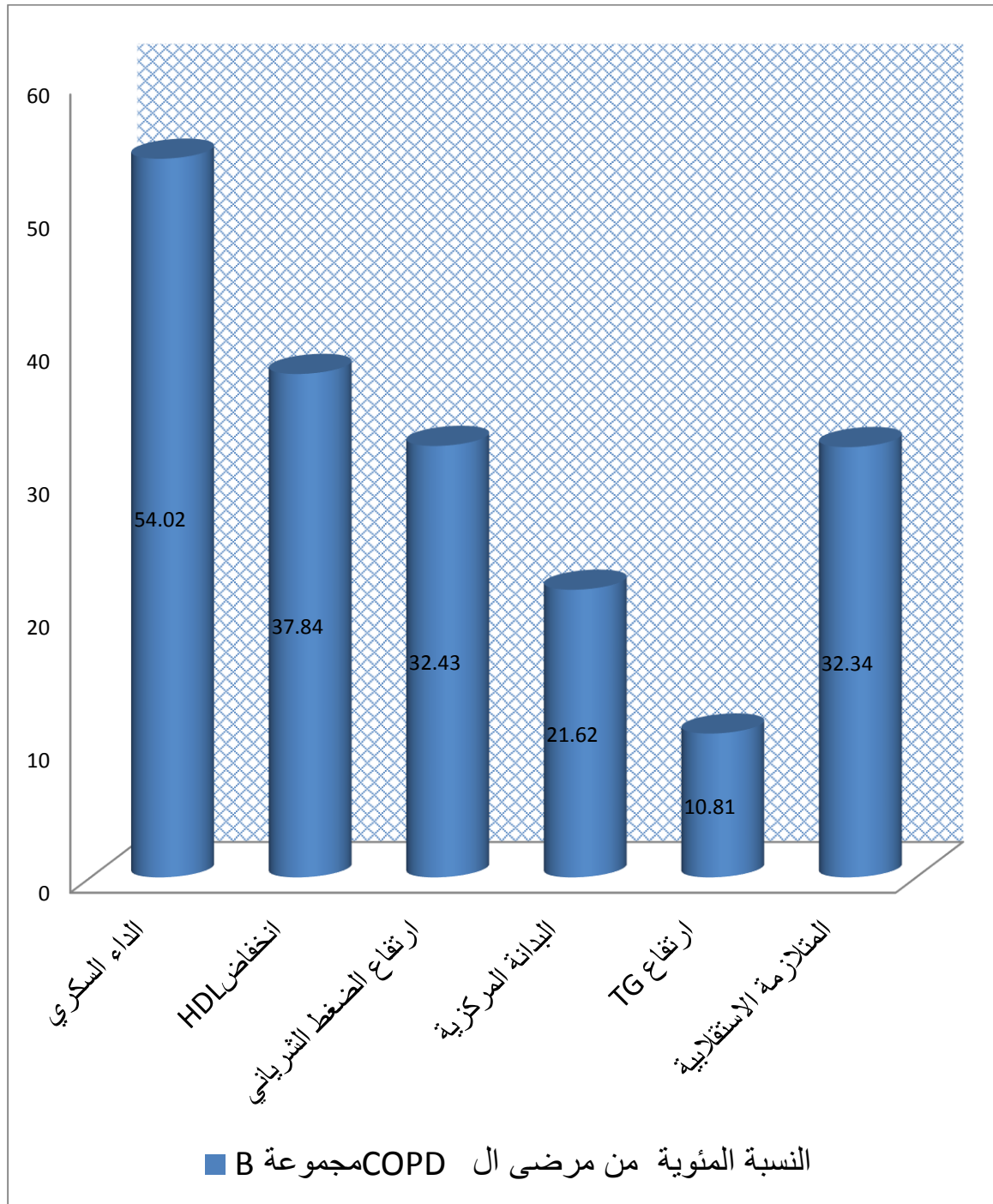
مرضى المجموعة B :

المجموعة B (37 مريضاً)	عدد المرضى	النسبة المئوية من اصل مرضى المجموعة B	مرضى الاكتشاف الحديث	النسبة المئوية من عدد مرضى الداء المدروس
الداء السكري	20	%54.02	7	%35
ارتفاع الضغط الشرياني	12	%32.43	4	%33.33
ارتفاع TG	4	%10.81	2	%50
انخفاض HDL	14	%37.84	4	%28.57
البدانة المركزية	8	%21.62	-----	-----
المتلازمة الاستقلابية	12	%32.43	-----	-----

جدول رقم (7)

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

وفيما يلي مخطط يظهر النسب المئوية لانتشار مكونات المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى المجموعة B بالترتيب حسب الداء الأعلى انتشارا .



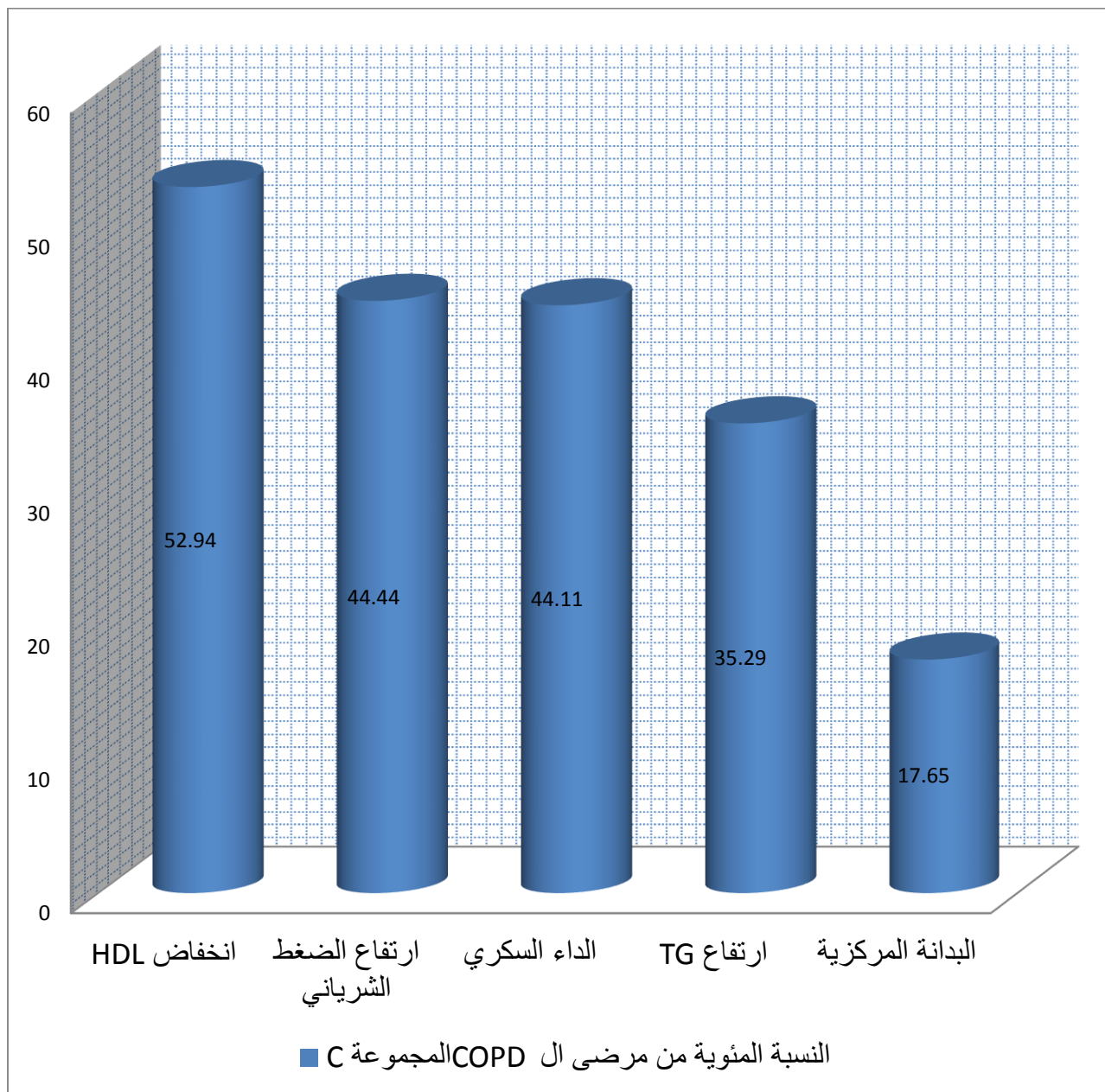
مرضى المجموعة C :

المجموعة C (34 مريضاً)	عدد المرضى	النسبة المئوية من اصل مرضى المجموعة C	مرضى الاكتشاف الحديث	النسبة المئوية من عدد مرضى الداء المدروس
الداء السكري	15	%44.11	3	%20
ارتفاع الضغط الشرياني	16	%44.44	2	%12.5
ارتفاع TG	12	%35.29	1	%8.33
انخفاض HDL	18	%52.94	2	%11.11
البدانة المركزية	6	%17.65	-----	-----
المتلازمة الاستقلابية	12	%35.29	-----	-----

جدول رقم (8)

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

وفيما يلي مخطط يظهر النسب المئوية لانتشار مكونات المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى المجموعة C بالترتيب حسب الداء الاعلى انتشارا .



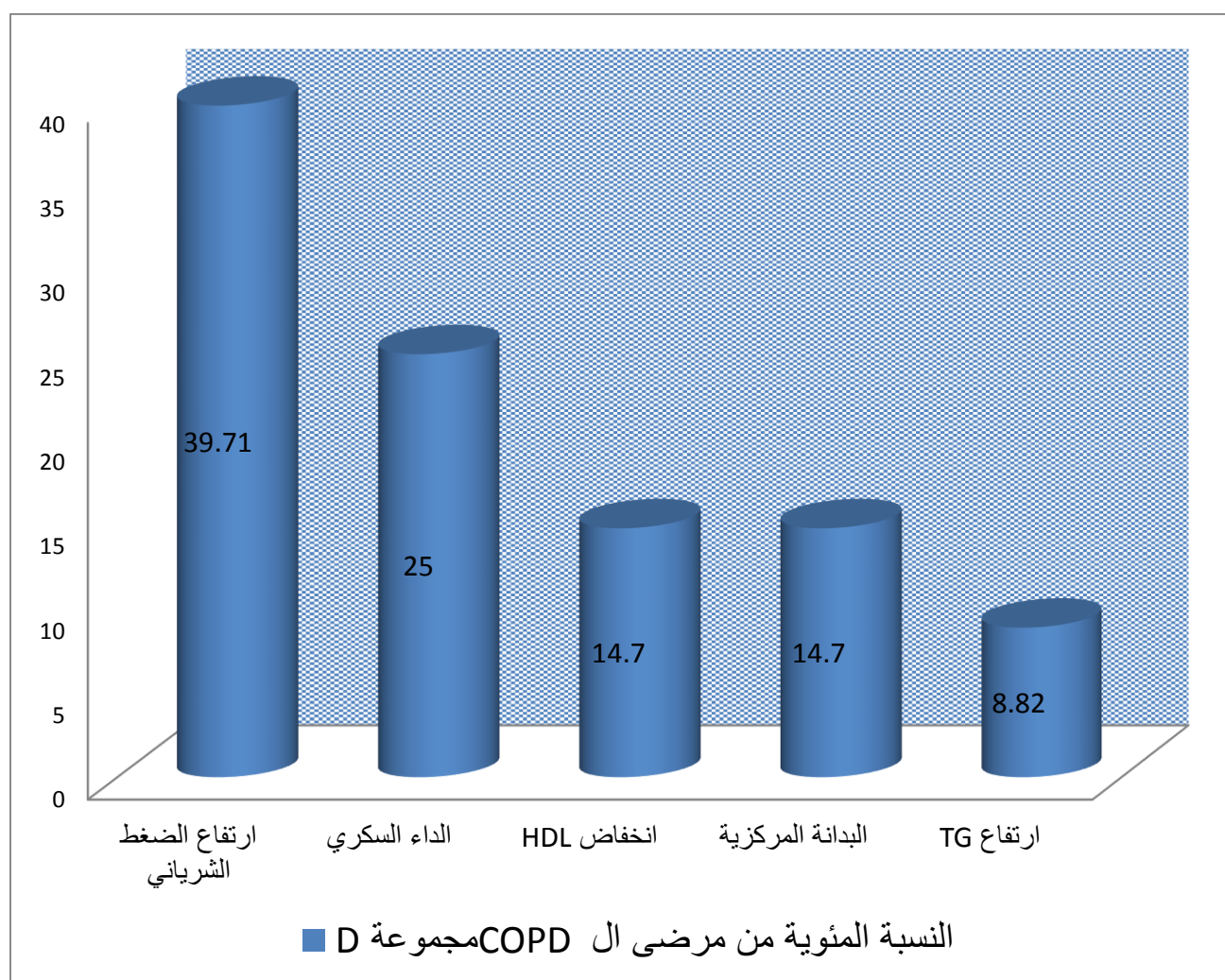
مرضى المجموعة D :

المجموعة D (68 مريضاً)	عدد المرضى	النسبة المئوية من اصل مرضى المجموعة D	مرضى الاكتشاف الحديث	النسبة المئوية من عدد مرضى الداء المدروس
الداء السكري	17	%25	5	%29.41
ارتفاع الضغط الشرياني	27	%39.71	6	%22.22
ارتفاع TG	6	%8.82	1	%16.66
انخفاض HDL	10	%14.70	1	%10
البدانة المركزية	8	%11.76	-----	-----
المتلازمة الاستقلابية	10	%14.70	-----	-----

جدول رقم (9)

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

وفيما يلي مخطط يظهر النسب المئوية لانتشار مكونات المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى المجموعة D بالترتيب حسب الداء الاعلى انتشارا.



مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية :

النسبة النسبة النسبة	عدد المرضى	السنة	المكان	الدراسة
57%	228	2014	هولندا جامعة ماستر يخت	Marie-kathrin Breyer وزملاؤه*
27.8%	79	2014	الهند جامعة داوود	Sonaullah shah و زملاؤه*
43%	50	2013	تركيا جامعة أفق أنقرة	Aylin Ozgon Alpayin و زملاؤه
42%	50	2013	فوبال في الهند	Lokendra Dave وزملاؤه
25.9%	232	2012	صربيا جامعة بلغراد	Biljana Lazovic وزملاؤه
33%	133	2012	كوريا المركز الكوري للمسح الصحي	Park و زملاؤه
44.6%	91	2012	تركيا جامعة أفق أنقرة	Evrin Eylem Akpnan و زملاؤه

نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى COPD

40%	50	2012	مصر جامعة القاهرة	د. حسني و زملاؤه
25.6%	7189	2011	اليابان جامعة كاماموتو	Yayoi Funkoshi و زملاؤه
57.5%	94	2010	الولايات المتحدة الأمريكية المركز الوطني للمسح الصحي	Soo kyung park and Janet.Larson
47.5%	170	2009	ألمانيا مشفى غروشان ساندروف	Henrik Watz و زملاؤه*
47%	38	2005	تشيكاجو جامعة نورث وستيرن	Herman Blomeier and Neilj stone
27.31%	194	2014	سورية ,دمشق كلية الطب البشري	دراستنا

*المشار له ب *هي دراسة استخدمت معايير ال IDF لتشخيص المتلازمة الاستقلابية والتي تمثل المعايير نفسها المستخدمة في دراستنا لكن تشترط البدانة المركزية لتشخيص المتلازمة مع اي معيارين من المعايير الباقية .

مناقشة نتائج الدراسة :

كانت النتائج الرئيسية لدراستنا الحالية ما يلي:

1. وجد أن انتشار المتلازمة الاستقلابية ضمن عينتنا من مرضى ال COPD قد بلغت (27.31%) وهو يقارب الى حد ما نتائج الدراسات العالمية التي تمت على عينة حجمها يقارب حجم عينة مرضانا .
2. لم يتبين لدينا فرق واضح في انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى ال COPD بين النساء والرجال (مع العلم أن عينة مرضى النساء في دراستنا كانت قليلة نسبيا 14% فقط من مجموع المرضى).
3. وجدنا ان انتشار المتلازمة الاستقلابية في مجموعات ال COPD هو 34.55%, 32.43%, 35.29%, 14.70% للمجموعات A, B, C, D على الترتيب حيث لوحظ انخفاض في انتشار المتلازمة لدى مرضى المجموعة D (المرحلة النهائية من ال COPD) والذي يتميز المرضى فيها بانخفاض في الوزن بسبب استهلاك العضلات التنفسية للمزيد من الطاقة مع اشتداد المرض .

4. تبين من خلال الدراسة أن الاضطراب الأكثر شيوعاً مع ال COPD بشكل عام هو ارتفاع الضغط الشرياني يليه الداء السكري وتأتي البدانة المركزية في المرتبة الثالثة وهو يقارب الى حد ما نتائج دراسة EVRIM EYLEM وزملائه في تركيا 2012 حيث كان فيها ارتفاع الضغط الشرياني هو الاضطراب الأكثر ترافقاً مع ال COPD وتليه البدانة المركزية ثم الداء السكري في المرتبة الثالثة .

5. كما تبين من دراستنا أن الداء السكري هو الاضطراب الأشيع الذي تم تشخيصه حديثاً أثناء عملية المسح عن مكونات المتلازمة الاستقلابية حيث بلغت نسبة الحالات المكتشفة حديثاً 27.27% من مجموع حالات الداء السكري المترافق مع ال COPD, ويليه ارتفاع الضغط الشرياني حيث بلغت نسبة الحالات المشخصة حديثاً 18.60% من مجموع حالات ارتفاع الضغط الشرياني المترافقة مع ال COPD .
وهذا يبين لنا فائدة المسح المخبري والمراقبة السريرية لمرضى ال COPD للبحث عن مكونات المتلازمة الاستقلابية لديهم .

التوصيات :

تعد المتلازمة الاستقلابية من التظاهرات الخارج الرئوية الهامة لدى مرضى ال COPD بما تسببه مكوناتها من مراضة واختلاطات هامة لا تؤثر في نوعية الحياة لدى المريض فحسب بل وتؤثر في أعراضه الصدرية وتجعلها أكثر سوءا وعلى ذلك تؤخذ النقاط التالية بعين الاعتبار :

1. من المهم البحث عن المتلازمة الاستقلابية والاستقصاء الباكر عن مكوناتها في سبيل التشخيص الباكر الذي يحثنا على العلاج الباكر الذي ينقذ المريض من الوقوع في الاختلاطات المزمنة للأمراض المرافقة لل COPD .

2. إجراء مسح مخبري سنوي على الأقل يتضمن (سكر الدم الصيامي –الشحوم الثلاثية – و HDL) لجميع مرضى ال COPD بمختلف مراحله .

3. مراقبة الضغط الشرياني لدى مرضى ال COPD للسعي نحو الكشف الباكر عن اي اضطراب وعلاجه .

4. متابعة على المدى البعيد لمرضى ال COPD الذين تم تشخيص المتلازمة الاستقلابية أو أحد مكوناتها لديهم و مراقبتهم سريريا ومخبريا وضبط تلك الأمراض المرافقة مما يحسن من سير المرض لديهم ويساعد على السيطرة عليه .

من أجل ماسبق كان من المفيد إقتراح بعض الدراسات المكملّة :

الإقتراحات :

- 1 . دراسة تأثير العمر والجنس على انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى عينة أوسع من مرضى ال COPD .
- 2 . دراسة الواسمات الالتهابية مثل CRP و IL6 ومدى علاقتها بوجود المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى ال COPD للبحث في نظرية الالتهاب الجهازى .
- 3 . دراسة تأثير المتلازمة الاستقلابية على سير الداء الرئوى الساد المزمن كعدد مرات الاستشفاء والحاجة لكورتيكوستيروئيدات انشاقية .
- 4 . دراسة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى ال COPD باستخدام معايير أخرى غير تلك المستخدمة في دراستنا والمقارنة بين النتائج .
- 5 . دراسة مدى نجاعة التشخيص المبكر والعلاج المبكر للأمراض المرافقة لل COPD على سير المرض ونوعية الحياة لدى المرضى .

المراجع :

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741-750.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-555.
3. Fabbri LM, Rabe K. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797-99.
4. Magnussen H, Watz H. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: relation with co morbidities *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 648-51.
5. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-22.
6. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 2: 82-204.
7. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25: 226-32.

8. *From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Updated 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org/>*
9. Murray CJ, Lopez AD: *Alternative Projection of mortality by cause 1990-2020: Global burden of disease study. Lancet 349:1498-1504,1997.*
10. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, et al. *Systemic effects of smoking. Chest 2007; 131:1557–1566.*
11. Wouters EF. *Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 20052;:26–33.*
12. *Global strategy for the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease **GOLD** 2013.*
- 13 . Thurlbeck WM: *Pathology of chronic airflow obstruction. In Cherniack NS (ed): Chronic obstructive Pulmonary Disease. Philadelphia: WB Saunders, 1991, PP 3-20.*
- 14 . Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al: *CD8 Imphocytes in peripheral - airwaysof smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 157:822-826,1998.*
- 15 . Hogg JC, Timens W: *The Pathology of chronic obstructive pulmonary disease. Annu Rev Pathol 4:435-459,2009.*

- 16 . Niewoehner DE, Kleinerman J. Rice DB, Div M: Pathologic changes in the Peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 291:755-758,1974.
- 17 . Wright JL, Cagle P, Churg A, et al: Disease of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 146:240-262,1992.
- 18 . Kasahara Y, Tudor RM, Taraseviciene-Stewart L, et al: Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 106:1311-1319,2000.
- 19 . American Thoracic Society: Chronic bronchitis, asthma and Pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis* 85:762-768,1962.
20. Rennard SI. COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest* 1998; 113:235S.
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Updated 2015.
22. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008;5:133 -8.
- 23 .Grundely et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112(17): 2735-2752.

24. 2-Singh B, Arora S, Goswami B, Mallika V. Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management. *Diabetes & Metabolic syndrome: Clinical Research & Reviews* 2009; 3:240-254.
25. Bloomgarden Z T. The 6th annual world congress on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32(11):127-133.
26. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28:2745.
27. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS. Decreasing prevalence of the full metabolic syndrome but a persistently high prevalence dyslipidemia among adult Arabs. *PLoS One* 2010; 5(8) e12159.
28. أ. د. بيونس قبلان, د. رشا سعسع. انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى عينة من البالغين الأصحاء ظاهرياً. مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية 2013 المجلد 29, العدد الأول.
29. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163:427.
30. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1273.

- 31 . Goossens GH. *The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. Physiol Behav.* May 23 2008;94(2):206-18.
- 32 . Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, et al. *Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Nov 2007;27(11):2276-83.
- 33 . Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E. *Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Jun 2008;28(6):1039-49.
- 34 . Türkoglu C, Duman BS, Günay D, Cagatay P, Ozcan R, Büyükdevrim AS. *Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome: evidence supporting obesity as the central feature. Obes Surg.* Oct 2003;13(5):699-705.
- 35 . Goldbacher EM, Matthews KA. *Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. Ann Behav Med.* Nov-Dec 2007;34(3):240-52.
- 36 . Sardinha A, Nardi AE. *The Role of Anxiety in Metabolic Syndrome. Medscape.* Available at http://www.medscape.com/viewarticle/755474_4. Accessed December 4, 2013.

- 37 . Tupper T, Gopalakrishnan G. Prevention of diabetes development in those with the metabolic syndrome. *Med Clin North Am.* Nov 2007;91(6):1091-105, viii-ix.
38. Ruidavets JB, Bongard V, Dallongeville J, et al. High consumptions of grain, fish, dairy products and combinations of these are associated with a low prevalence of metabolic syndrome. *J Epidemiol Community Health.* Sep 2007;61(9):810-7.
39. Mattei J, Bhupathiraju S, Tucker KL. Higher adherence to a diet score based on American Heart Association recommendations is associated with lower odds of allostatic load and metabolic syndrome in Puerto Rican adults. *J Nutr.* Nov 2013;143(11):1753-9.
- 40 .Fappa E, Yannakoulia M, Pitsavos C, et al. Lifestyle intervention in the management of metabolic syndrome: could we improve adherence issues?. *Nutrition.* Mar 2008;24(3):286-9134.
- 41 . Suzuki T, Homma S. Treatment of hypertension and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Med Clin North Am.* Nov 2007;91(6):1211-23.
- 42 . Shields TM, Hennekens CH. Management of metabolic syndrome: aspirin. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep 2004;33(3):577-93, vii.

- 43 . Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, Marubayashi T, Katoht Association between airflow obstruction and the metabolic syndrome or its components in Japanese men. *Intern Med* 2010;49:2093 -9.
- 44 . Watz H, Waschki B, Kirsten A, Muller KC, Kretschmar G, Meyer T et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: Frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009;136:1039 -46.
- 45 . Garcia -Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, Garcia - Sagredo P, Morales L Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: A cross sectional study. *BMC Fam Pract* 2013;14:11.
46. Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, Wouters EF. COPD as a multicomponent disease: Inventory of dyspnoea, underweight obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir* 2006;15:84 -91.
47. J. Garcia-Aymerich, P. Lange, M. Benet, P. Schnohr, and J. M. Antó, "Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 175, no. 5, pp. 458–463, 2007. View at Publisher .

- 48 . Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax* 2008;63:1110 -7.
- 49 . Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F, Boulet LP, et al The effect of obesity on chronic respiratory diseases: Path physiology and therapeutic strategies. *CMAJ* 2006;174:1293 -9.
- 50 . Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A meta -analysis. *PLoS One* 2012;7:e43892.
- 51 . Niranjana MR, Dadapeer K, Rashmi K. Lipoprotein profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a tertiary care hospital In South India. *J Clin Diagn Res* 2011;5:990 -3.
- 52 . Savransky V, Jun J, Li J et al. Dyslipidemia and atherosclerosis induced by chronic intermittent hypoxia are attenuated by deficiency of stearoyl coenzyme A desaturase. *Circ. Res.* 103(10), 1173–1180 (2008).
- 53 . Lahousse L, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: The Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:212 -7.

- 54 . Wang MT, Lo YW, Tsai CL, Chang LC, Malone DC, Chu CL, et al. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization. *Am J Med* 2013;126:598 -606.
- 55 . Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128:2068 -75.
- 56 . Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease: A case -control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000;160:2653 -8.
- 57 . Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB.
Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease: A case -control study in a health maintenance organization. Arch Intern Med 2000;160:2653 -8.
58. Engström G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: A population -based cohort study. *Diabet Med* 2002;19:167 -70.
- 59 . Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, Napolitano M, Marinelli P, Palange P, et al. INDACO project: A pilot study on incidence of comorbidities in COPD patients referred to pneumology units. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:28.

- 60 . Wang Y, Bai C, Wang X. COPD -associated vascular pathology: A future targeting area. *Expert Rev Respir Med* 2008;2:297 -9.
- 61 . Wanner A, Mendes ES. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A challenge for future research. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1344 -51.
- 62 . Dart RA, Gollub S, Lazar J, Nair C, Schroeder D, Woolf SH. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. *Chest* 2003;123:222 -43.
- 63 . Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr Blood Press Control* 2013;6:101 -9.
64. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165 -85.
- 65 . Geslain -Biquez C, Vol S, Tichet J, Caradec A, D'Hour A, Balkau B.D.E.S.I.R. study. The metabolic syndrome in smokers. *Diabetes Metab* 2003;29:226 -34.
- 66 . Clini E, Crisafulli E, Radaeli A, Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: An intriguing association. *Intern Emerg Med* 2013;8:283 -9.

67 . Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation:

A systematic review and a meta -analysis. *Thorax* 2004;59:574 -80.

68 . Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier M, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158 -64.

69 . Hurst JR, Wilkinso TM, Perera WR, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:1219 -26.

70 . Valipour A, Schreder M, Wolzt M, Saliba S, Kapiotis S, Eickhoff P, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 2008;115:225 -32.

71 . Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: Effects beyond the lungs. *PLoS Med* 2010;7:e1000220.

72 . Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD.

Eur Respir J 2008;32:962 -9.

73 . Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al.

Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. Circulation 2005; 111:1448–1454.

74 . Lambert JS, Olson D, Crilly JF. Et al. prevalence of metabolic syndrome among patient receiving clozapine AMJ Psychiatry 2006.

75 . Park YW ,Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor finding in US population. Arch Intern Med 2003;163:427.