الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

دراسة العلاقة بين قصور الدرق تحت السريري و إصابة الأوعية الدقيقة عند مرضى الداء السكري نمط 2

Study of Relation between Sudclinical Hypothyroidism and Microangiopathy in Type 2 Diabetic Patients

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الغدد الصم و الاستقلاب

إشراف

أ.د. يونس قبلان

اعداد

د. اقبال سليمان

الفهرس

الدراسة النظرية: الصفحة

- مقدمة..... 3
- تشخيص الداء السكري..... 3
- تصنيف الداء السكري..... 4
- قصور الدرق تحت السريري و الداء السكري..... 5
- الاختلاطات الوعائية للداء السكري..... 9
- الملامح الفيزيولوجية المرضية المشتركة لاختلاطات الأوعية الصغيرة..... 10
- الآلية الجزيئية للأذية الخلوية المحدثة بارتفاع سكر الدم..... 14
- اعتلال الشبكية السكري..... 16
- اعتلال الكلية السكري..... 21

الدراسة العملية:

- أهمية البحث..... 26
- هدف البحث..... 26
- المواد و الطرق و مكان الدراسة..... 26
- الدراسة الاحصائية..... 31
- النتائج و المناقشة..... 32
- المقارنة مع الدراسات العالمية..... 41
- الخلاصة..... 43
- التوصيات..... 43

المراجع..... 44

الدراسة النظرية

مقدمة:

يعتبر الداء السكري أشيع اضطراب استقلابي يصيب السكان ، ويزداد انتشاره حول العالم بشكل مضطرد مع زيادة متوسط عمر الانسان و زيادة الكتلة السكانية وهو مرض مزمن يتصف باضطراب في استقلاب النشويات و الدسم و البروتينات، تظاهرته الكبرى هي ارتفاع سكر الدم.[1]

ويشكل النمط2 (90%) من حالات الداء السكري و يحدث نتيجة لعوز نسبي أو مطلق للأنسولين مع درجات مختلفة من المقاومة المحيطية للأنسولين، ويترافق مع معدل عالي للمراضة و الوفيات نتيجة لاختلاطاته الحادة و المزمنة، و تعتبر اختلاطات الأوعية الدقيقة سبب أساسي للعمى وللداء الكلوي النهائي End Stage Renal Disease (ERSD) كما أنها تسبب اعتلالات عصبية متنوعة، و بالتالي تقود الى العجز. وان معرفة العوامل التي تؤثر على هذه الاختلاطات قد تساعد في الوقاية من حدوث هذه الاختلاطات أو تأخير حدوثها.[2]

تشخيص الداء السكري:[3]

يوضع تشخيص الداء السكري بناءً على المعايير التي وضعت من قبل الجمعية الأمريكية للداء السكري American Diabetes Associationعام 2012 بوجود واحد من الاضطرابات الأربعة التالية:

1. الخضاب الغلوكوزي Glycosylated Hemoglobin≤ 6.5 %
2. سكر البلازما الصيامي Fasting Plasma Glucose (FBG0)≤126 مغ/دل بعد الصيام لمدة 8 ساعات
3. سكر البلازما بعد ساعتين من إعطاء 75 غ سكر عن طريق الفم (اختبار تحمل الغلوكوز Oral Glucose Tolerance Test) OGTT≤ 200مغ/دل .
4. سكر الدم العشوائي ≤200مغ/دل مع وجود أعراض وصفية للداء السكري السكر(بوال ، سهاف، نقص وزن، تشوش رؤيا)

أما الحالات التي تتصف بزيادة خطر الاصابة بالداء السكري فهي:

1. اضطراب السكر الصيامي : حيث يكون تركيز سكر البلازما بعد الصيام لمدة 8 ساعات بين 100 و 125 مغ/دل
2. اضطراب تحمل السكر: حيث يكون تركيز سكر البلازما بعد ساعتين من اعطاء 75 غ سكر بين 140 و200 مغ/دل
3. الخضاب الغلوكوزي بين 5.7 و 6.4

و بالنسبة للسكري الحملي فيشخص باجراء اختبار تحمل السكر في الفترة بين الاسبوع 24 – 28 من االحمل و يقاس السكر المصل الصيامي و بعد 1 و 2 ساعة من اعطاء 75 غرام عن طريق الفم، و يوضع تشخيص الداء السكري في حال وجود واحد أو أكثر ممايلي:

- السكر الصيامي ≤ 92 مغ/دل
- بعد 1 ساعة ≤ 180 مغ/دل
- بعد 2 ساعة ≤ 153 مغ/دل

تصنيف الداء السكري:[4]

1. السكري نمط 1: ينتج عن تخرب خلايا B في البنكرياس وعادة يكون هناك عوز مطلق بالأنسولين
2. السكري نمط 2: ينتج عن عيب مترقي في افراز الأنسولين على أرضية مقاومة محيطية للأنسولين
3. أنماط أخرى للداء السكري ناتجة عن أسباب أخرى: مثل عيوب جينية في عمل خلايا B ، عيوب جينية في عمل الأنسولين، أمراض البنكرياس خارجية الإفراز (مثل التليف الكيسي)، السكري المحدث بالأدوية أو بسبب عوامل كيميائية (مثل علاج ال HIV و زرع الأعضاء)
4. السكري الحملي Gestational Diabetes Mellitus (GDM): والذي يشخص أثناء الحمل.

قصور الدرق تحت السريري و الداء السكري:

يعرف قصور الدرق تحت السريري بأنه حالة لا عرضية بالرغم من أنه يترافق احياناً مع بعض الأعراض اللانوعية مثل التعب و الامساك...، ويقدر انتشاره 4 –15% بين السكان و ترتفع هذه النسبة بين النساء المسنات خاصة في مناطق عوز اليود.[5،6]

أما بالنسبة لانتشاره عند مرضى الداء السكري فمنذ حوالي القرن تقريباً والعديد من المنشورات تركز على العلاقة بين السكري و أمراض الدرق.

و على الرغم من أن أمراض الدرق المناعية أكثر انتشاراً لدى مرضى الداء السكري النمط 1 (كنتيجة للآلية المرضية المشتركة)، إلا أن العديد من الدراسات تشير إلى أن قصور الدرق تحت السريري يوجد بنسبة تصل لـ 20% عند مرضى الداء السكري نمط 2 خاصة لدى المريضات اللاتي أعمارهن فوق 60 سنة[7،8]، ونظراً لهذا الانتشار الواسع نسبيا ينصح بتحري قصور الدرق لدى جميع مرضى الداء السكري خاصة لدى أولئك الذين لديهم خطورة عالية للأمراض القلبية الوعائية،[9،10] وفي حين تبين بعض الدراسات أنه يشكل عامل خطر مستقل للأمراض القلبية الوعائية ، نجد أن نتائج متباينة حول تأثيره على اختلاطات الأوعية الدقيقة في دراسات أخرى.[11،12، 13]

المعلومات المتوفرة حول فوائد علاج قصور الدرق تحت السريري عند مرضى الداء السكري لا تزال غير كافية.[14]

تشخيص قصور الدرق تحت السريري:

يشخص قصور الدرق تحت السريري بوجود ارتفاع معتدل في مستوى الحاثة الدرقية Thyroid Hormone Stimulating TSH في المصل يتراوح عادة من 4 –15 ميلي وحدة /الليتر مع مستوى طبيعي للتيروكسين الحر Free Thyroxin FT4 في المصل.[15]

وتشير بعض الدراسات أن 70-80%من مرضى قصور الدرق تحت السريري لديهم تركيز الـ TSH أقل من10 ميللي وحدة /الليتر.[16،17]

كذلك لا بد من الاشارة إلى أن معظم الدراسات تشير إلى أن 95% من الأشخاص الطبيعيين أسوياء الوظيفة الدرقية تقع قيم الـ TSH ضمن المجال 0.4 –2.5 ميللي وحدة /الليتر، **لذلك تقترح الأكاديمية الوطنية للكيمياء الحيوية السريرية أن يخفض الحد الأعلى للطبيعي إلى 2,5 ميللي وحدة /الليتر،**[18،19،20] كذلك هناك نقاشات أخرى حول **رفع القيمة العليا لل TSH نحو 6 –8 ميللي وحدة /الليتر عند المتقدمين** بالعمر و ذلك بغض النظر عن وجود أضداد للدرق.[21]

التشخيص التفريقي لقصور الدرق تحت السريري:

لا بد من تمييز قصور الدرق تحت السريري عن الحالات الاخرى التي تترافق مع مستوى عالي للTSH:[22]

1– مرحلة النقاهة من مرض حاد غير درقي.

2– قصور الكظر غير المعالج.

3– الأورام المفرزة للTSH و حالات المقاومة للهرمون الدرقي و نادراً طفرة في مستقبلات الTSH.

4– قصور الدرق المركزي، حيث 25% لديهم ارتفاع طفيف TSH و انخفاض بالFT4.

الاضطرابات المرافقة لقصور الدرق تحت السريري و التي قد تلعب دوراً في الأمراض القلبية الوعائية:

يشكل قصور الدرق السريري وتحت السريري عامل خطر مستقل للأمراض القلبية الوعائية من خلال :

1. اضطراب شحوم الدم: حيث يحدث ارتفاع طفيف في مستويات الكولسترول الكلي، والكولسترول منخفض الكثافةLDL، و الشحوم الثلاثية TG و VLDL و الليبو بروتين (a) LP.[23،24،25]
2. ارتفاع الضغط الشرياني: يحدث بنسبة 20–40%من مرضى قصور الدرق ويكون ارتفاعه على حساب الضغط الانبساطي بشكل أساسي مع نقص ضغط النبض بسبب زيادة المقاومة الوعائية المحيطية مع شذوذات وظيفة البطانة االوعائية.[27،28]
3. ارتفاع البروتين الارتكاسي C.[29،39]
4. اضطراب وظيفة البطانة بسبب نقص توفر أكسيد النتريك.[31]

5. ارتفاع الهوموسستئين بالمصل مع زيادة اكسدة L DL–c. [32]

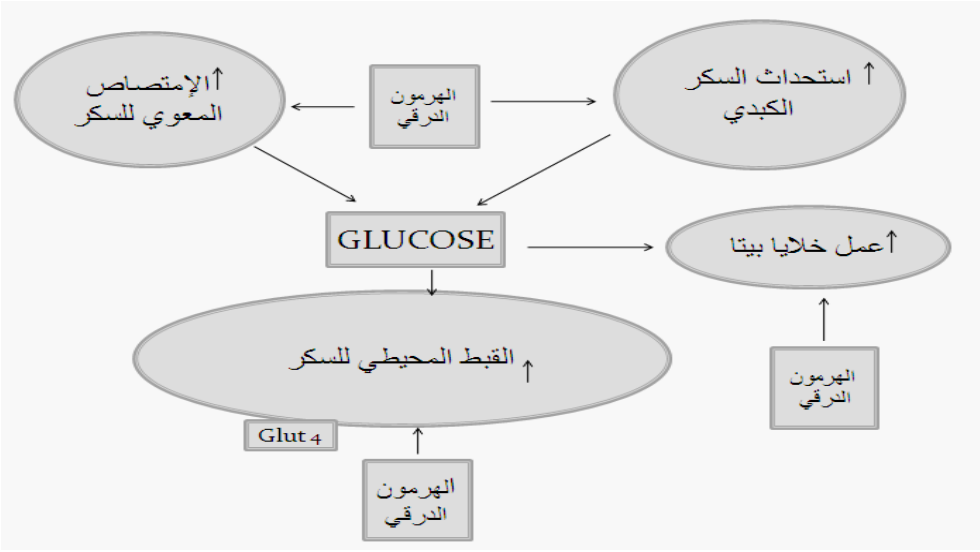
6. وجود أضداد للدرق بالمصل في آفات الدرق المناعية: (أضداد الغلوبولين الدرقي، أضدادالثيروبيروكسيداز)، وحتى عند وجود هذه الأضداد بمريض سواء درقي فبعض الدراسات تشير إلى أنها تزيد خطر الأمراض القلبية الوعائية. [34،33]

7. العامل المفعل للصفيحات Platelet –activating factor(PAF) المتهم بإحداثه للتصلب العصيدي تزال فعاليته في المصل بواسطة أنزيم أسيتيل هيدرولاز العامل المفعل للصفيحات PAF-AH الفعالية المصلية لهذا الإنزيم المرتبطة بالـ HDL-C تنخفض في قصور الدرق وتعود للطبيعي بالمعالجة بالليفوتيروكسين، وهذا له تأثير وقائي من التصلب العصيدي.[35]

كيف يؤثر قصور الدرق على الداء السكري:

من المعروف ومنذ مدة طويلة أن هرمونات الدرق تؤثر بشكل ملحوظ على توازن سكر الدم ، ويرتبط تحمل السكر بفرط نشاط الدرق و حديثاً تبين أنه يرتبط بقصور الدرق.

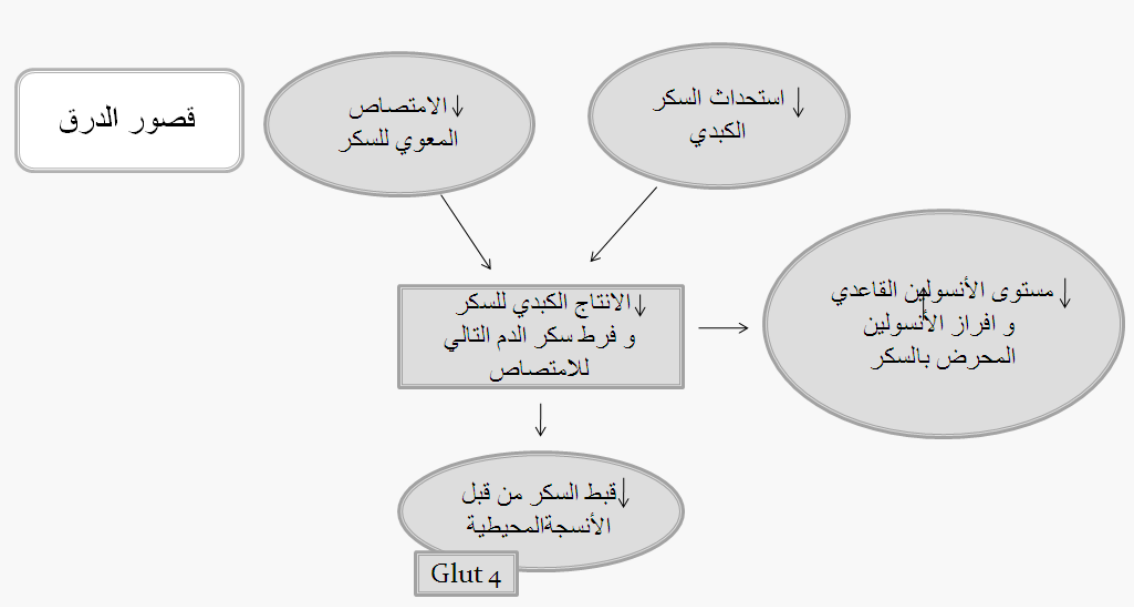
تتميز هرمونات الغدة الدرقية أثار عميقة في تنظيم استتباب السكر، وتشمل هذه التأثيرات تعديل مستوى الأنسولين و الهرمونات المنظمة المضادة بالدوران، الامتصاص المعوي ، والانتاج الكبدي للسكر، وقبط السكر من قبل الأنسجة المحيطية (الدهون والعضلات)[37،36] _ الشكل (1)



الشكل (1) تأثير الهرمون الدرقي على استتباب السكر

من المعروف أن هرمونات الدرق تعمل بشكل معاكس للأنسولين في الكبد و العضلات الهيكلية و النسيج الشحمي _ (الأنسجة الهدف الأساسية) فهي تحرض استحداث السكر الكبدي، و تحلل الغليكوجين، وتعيد تنظيم تعبير بعض الجينات مثل Glut4 و الفوسفوغليسيريد كيناز التي تشارك في نقل السكر و تحلل السكر glycolysis على التوالي، و بالتالي تعمل بالتآزر مع الأنسولين.الشكل (2)

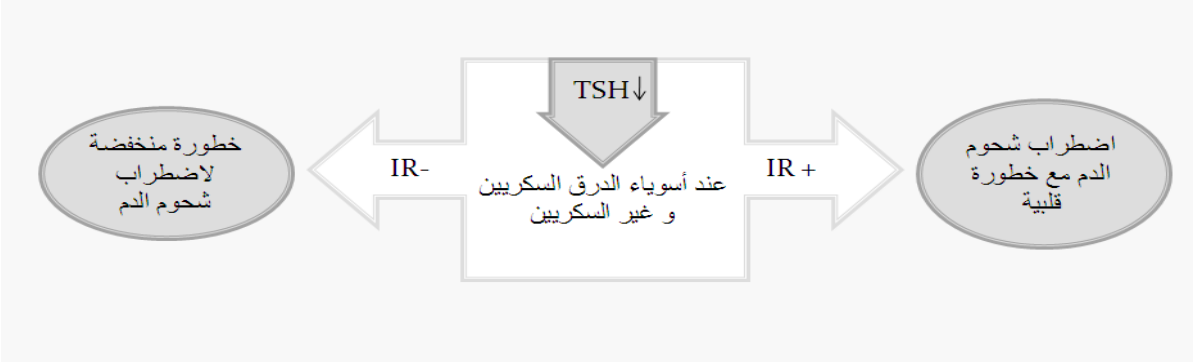
على الرغم من أن تبدلات واسعة في استقلاب الكربوهيدرات تحدث في قصور الدرق إلا أن التظاهرات السريرية لهذه الاضطرابات نادراً ما تلاحظ بشكل واضح.



الشكل(2) قصور الدرق و استتباب السكر

ينقص معدل تدرك الأنسولين و قد تنقص الحاجة للأنسولين الخارجي إلا أن حدوث نقص سكر الدم غير شائع في حالات قصور الدرق المعزول لكنه يزداد في حال قصور النخامى مرافق.

الأكثر أهمية أن قصور الدرق يترافق مع اضطراب في استقلاب الشحوم بشكل أساسي ارتفاع الشحوم الثلاثة و الكولسترول منخفض الوزن الجزيئي و يفاقم اضطراب الشحوم المتواجد في الداء السكري نمط 2 و يزيد من خطر الأمراض القلبية الوعائية.[39،38]



الشكل (3) العلاقة بين الـ TSH و الكولسترول والمقاومة للأنسولين

(IR: Insulin Risistence)

الاختلاطات الوعائية للداء السكري:

➢ اختلاطات الأوعية الكبيرة Macroangiopathy:

A. الداء الشرياني الإكليلي (Coronary artery disease).
B. الداء الشرياني المحيطي (Peripheral arterial disease).
C. الداء الوعائي الدماغي (Cerebrovascular disease).

➢ اختلاطات الأوعية الصغيرةMicroangiopathy: و تشمل إصابة:

A. أوعية الشبكية في العين فيحدث اعتلال شبكية سكري.
B. أوعية الكبب الكلوية فيحدث اعتلال الكلية السكري.
C. أوعية الأعصاب و التي تؤدي إلى اعتلال أعصاب سكري بأنواعه المختلفة.

تحدث هذه الاختلاطات بعد 5– 10 سنوات من بدء حدوث الداء السكري ، 10–20% من المشخص لديهم حديثاً داء سكري نمط 2 لديهم اعتلال شبكية سكري و حوالي الـ20 % لديهم اعتلال كلية سكري.

الملامح الفيزيولوجية المرضية المشتركة لاختلاطات الأوعية الدقيقة:

يوجد ملامح فيزيولوجية مشتركة لإصابة الأوعية الدقيقة في الشبكية و الكبب الكلوية و أوعية الأعصاب:

1) ارتفاع تركيز السكر داخل الخلايا:

تؤكد التجارب السريرية ان ارتفاع سكر الدم المزمن هو العامل الأساسي لبدء كافة اختلاطات الأوعية الدقيقة، كما ان مدة و مقدار ارتفاع سكر الدم يرتبط بشدة و معدل تطور داء الأوعية الدقيقة.

على سبيل المثال في دراسة DCCT مرضى النمط الأول الذين أخضعوا لمعالجة مكثفة بالأنسولين أدت إلى انخفاض في HbA1c بمقدار 1 –2 % أقل من أولئك الذين تلقوا معالجة تقليدية ، كان لديهم اعتلال الشبكية السكري أقل ب 71% واعتلال الكلية السكري أقل ب 54% و اعتلال الاعصاب السكري أقل بـ60%.[40]

إلا أنه بإعادة تحليل معلومات ال DCCT أظهر أنه بالرغم من أن المعالجة المكثفة أنقصت استمرار تطور اعتلال الشبكية السكري بشكل مضطرد بمقدار 73% مقارنة مع المعالجة التقليدية فإن الـ HbA1c و مدة الداء السكري تشرح فقط حوالي 11% من الاختلاف في خطر اعتلال الشبكية السكري من مجمل الدراسة، هذا يقترح أن 89% يمكن أن تفسر من نواحي أخرى لسكر الدم غير مرتبطة بالـHbA1c .[41]

على الرغم من أن جميع الخلايا تتعرض لنفس مستوى السكر بالبلازما إلا أن أذية فرط سكر الدم محدودة لهذا النموذج من الخلايا (مثل الخلايا البطانية endothelial) التي تطور ارتفاع مستوى السكر داخل الخلايا.

الخلايا البطانية تطور ارتفاع سكر داخل الخلايا ، لأنها خلافاً للكثير من الخلايا لا يمكنها أن تنظم نقل السكر عندما تتعرض لفرط سكر في الوسط خارج الخلايا.

خلايا العضلات الملساء في جدر الأوعية الدموية التي لا تتأذى بفرط سكر الدم تبدي علاقة عكسية بين تركيز السكر خارج الخلايا و معدل قبط السكر المقاس كـ 2 دي أوكسي غلوكوز، بالمقارنة مع الخلايا البطانية التي لا تبدي تبدل هام في نقل السكر بعد تحرض لاحق لمستوى التركيز من السكر.

لذا فإن ارتفاع سكر الدم داخل الخلايا هو المسؤول عن إمراضية السكري، وقد بينت التجارب المخبرية أن التعرض الزائد لنقل السكر في الخلايا الميزانشيمية المزروعة في وسط سكري طبيعي يقلد النمط الظاهري للداء السكري و يؤدي إلى نفس الزيادة في الكولاجين VI وII و زيادة تعبير جين الفيبرونكتين Fibrpnectin.[42]

2) وظيفة الخلايا البطانية غير طبيعية:

يسبب فرط سكر الدم في بداية الداء السكري و قبل حدوث تبدلات بنيوية تبدلاً في جريان الدم و نفوذية الأوعية الدموية في الشبكية و الكبب الكلوية و أوعية الأعصاب المحيطية، زيادة الجريان و ارتفاع الضغط ضمن الشعيرات يعكس نقص انتاج أكسيد الآزوت Nitric Oxide (NO) المحدث بفرط سكر الدم في الجهة الصادرة من السرير الشعري و زيادة حساسية محتملة للأنجيوتنسين II، و نتيجة لزيادة الضغط و اضطراب وظيفة الخلايا البطانية فإن الأوعية الشعرية في الشبكية تظهر زيادة في نفوذية الفلوريسين ، و تظهر الأوعية الشعرية بالكلية زيادة معدل طرح الألبومين Albumin Excretion Rate (AER)، وتحدث تبدلات مماثلة في أوعية الأعصاب المحيطية.[43، 44]

في بداية الداء السكري تكون زيادة النفوذية عكوسة لكن مع الوقت تترقى و تصبح غير عكوسة

3) تجمع البروتين في جدر الخلايا:

تترقى الملامح الفيزيولوجية المرضية لاختلاطات الاوعية الدقيقة بحدوث تضيق و انسداد حقيقي في لمعة الوعاء و التي تؤدي إلى تروية غير كافية للأنسجة المتأثرة.

و يساهم ارتفاع الضغط الباكر في الأوعية الصغيرة المحدث بفرط سكر الدم و زيادة نفوذية الأوعية في حدوث الانسداد اللاعكوس ب 3 آليات:[45، 46]

الآلية الأولى: التسرب غير الطبيعي من الكربوهيدرات التي تحوي بروتينات بلازمية إيجابة الـPAS التي تتوضع في جدر الشعيرات الخلايا حول الاوعية الدموية مثل Pericyte و الخلايا الميزانشيمية لتوضع عوامل النمو والمادة المطرسية Matrix خارج الخلوية.

الآلية الثانية: هي التسرب exravasation مثل تحول عامل النمو Trans Forming Growth Factor B 1 (TGF-B1) الذي يحرض بشكل مباشر زيادة انتاج مركبات المادة المطرسية Matrix خارج الخلوي و يمكن أن يحدث موت الخلايا المبرمج apoptosis في الخلايا ذات الصلة.

الآلية الثالثة: هي ارتفاع الضغط يؤدي إلى تحريض تعبير الجين pathologic من قبل الخلايا البطانية و الخلايا الداعمة الذي يحرض gLNt1 عوامل النمو و مستقبلات عوامل النمو و مركبات المطرس matrix خارج الخلايا و التصاق جزيئات يمكن أن يحرض الكريات البيض الجائلة.[45،46]

ملاحظة أن نقص أحادي الجانب في شدة اعتلال الأوعية الدقيقة السكري يحدث في جهة تضيق الشريان الكلوي أو العيني يتوافق مع هذه الفكرة.[47]

4) فقدان خلايا الأوعية الدقيقة و انسداد الأوعية:

التضيق المترقي و الانسداد في لمعة الأوعية الدقيقة يترافق أيضاً مع فقدان خلايا، ففي الشبكية يحدث موت مبرمج لخلايا Muller و الخلايا العقدية ganglion cell والخلايا البطانية و الخلايا حول الشرينات pericyte[48] ، و في الكبب الكلوية: تدهور وظيفة الكبب يترافق مع انسداد منتشر و فقدان الخلايا ذات الأرجل podycyte لكن الآلية المستبطنة لفقدان خلايا الكبة غير واضح حتى الآن.[49]

في أوعية الأعصاب يحث تنكس degeneration بالخلايا البطانية و الخلايا حول الشرينات pericytes وهذه التبدلات تسبق تطور اعتلال الاعصاب السكري.[50]

التوزع متعدد البؤر للتنكس المحوري عند السكريين يدعم الدور السببي لانسداد الأوعية الصغيرة، لكن نقص neurotrophins المحدث بفرط سكر الدم قد يكون مرتبط بإصلاح و إعادة بناء regeneration محوري.[51]

5) تطور اختلاطات الأوعية الصغيرة بعد ضبط سكر الدم:

من الملامح المشتركة أيضاً لإصابة الأوعية الدقيقة هي ما يعرف بالذاكرة السكرية Hyperglycemic Memory ، أي استمرار ترقي الإصابة المحدثة بفرط سكر الدم خلال الفترة التالية لفرط سكر الدم و التي يكون فيها استتباب سكر الدم سوي، و المثال البارز لهذه الظاهرة في دراسة مجراة على الكلاب حيث تطور اعتلال شبكية سكري عند كلاب سكريين لديهم شبكية سليمة نسيجيا بعد 2.5 سنة من ضبط سكر الدم و التي تلي 2.5 سنة من فرط سكر الدم.[52]

حيث يحدث فرط سكر الدم زيادة في نسخ جينات المادة المطرسية matrix، و يستمر هذا عدة أسابيع بعد تحقيق ضبط السكر في المختبر، و تحدث إطالة مشابهة بشكل أقل وضوحاً لكن بنوعية مشابهة في زيادة نسخ جينات matrix في الخلايا البطانية المزروعة.[53]

معلومات DCCT تقترح أن ذاكرة فرط سكر الدم تحدث عند المرضى في تدخل المجموعة ثانوية، لم يكن هناك اختلاف وجود استمرار ترقي اعتلال الشبكية السكري لمدة 3 سنوات و لم يكن هناك اختلاف في تطور البيلة الألبومينية لمدة 4 سنوات و لم يكن هناك اختلاف في تبدل معدل تصفية الكرياتينين خلال كامل مدة الدراسة، بالنسبة لاعتلال الأعصاب فلم يكن هناك اختلاف في سرعة النقل بالأعصاب الحسية في المجموعتين لمدة 3 سنوات، و المعالجة المكثفة لم تبطئ من معدل تدهور الوظيفة الذاتية على الاطلاق.[54،55]

معلومات الـDCCT تقترح أن الذاكرة السكرية تحدث عند المرضى في مجموعة الوقاية الثانوية، دراسة الاختلاطات و الوقاية EDIC أثبتت أن تأثير معالجة المشددة و التقليدية يستمر لمدة 12 سنة في مجموعة المعالجة التقليدية تأثير HbA1c على اعتلال الشبكية السكري و اعتلال الكلية السكري بعد الدراسة يستمر كما لو أنه لم يكن هناك تحسن في HbA1c على الاطلاق.

تبدلات عصيدية لم تكن موجودة في نهاية DCCT ظهرت بعد ذلك (زيادة بمقدار ضعفين في الهجمات القلبية و CVD و الموت) في المجموعة التي كان لديهاHbA1c مرتفع قبل الدراسة حتى عند أولئك الذين لديهم HbA1c مطابق لمجموعة المعالجة المكثفة خلال كامل فترة الدراسة.

من ناحية أخرى تأثيرات الفائدة من HbA1c منخفض استمرت في محموعة المعالجة المكثفة بعد أن ارتفعت قيم الـHbA1c كما لو أنه لم يحدث تدهور في في قيم HbA1c.

لذلك ظاهرة ذاكرة ارتفاع السكر تظهر مفارقة: مع تعرض مرضى DCCT لمستويات عالية من السكر لمدة طويلة كان لديهم احتمال أكبر للأذية نتيجة تخفيض السكر عما كان عليه في بداية التجربة ، بالمقارنة مرضى المستويات المنخفضة من السكر كانوا مقاومين أكثر للأذية نتيجة حدوث ارتفاع سكر دم لاحق.[56،57]

6) الجينات المحددة للقابلية للإصابة باختلاطات الأوعية الدقيقة:

ملاحظة اختلاف قابلية الإصابة باختلاطات الأوعية الدقيقة لدى مرضى متماثلين من ناحية مدة ودرجة ارتفاع سكر الدم تقترح وجود عوامل جينية تؤثر على الطريقة التي يحدث بها ارتفاع مستوى السكر أذية للخلايا.

مستوى خطر حدوث بيلة ألبومين صريحة بعد 30 سنة من حدوث الداء السكري نمط 1 27%، مما يدل على أن هناك فقط مجموعة فرعية من المرضى لديهم قابلية أكثر لتطوير اعتلال كلية سكري.[58]

الآلية الجزيئية للأذية الخلوية المحدثة بارتفاع سكر لدم:

يوجد 4 آليات يحدث ارتفاع سكر الدم من خلاله أذية للخلايا:

1- زيادة مسار البولويل poloyl pathway الذي يستهلك NADPH لأن هذا العامل ضروري لإعادة توليد الغلوتاتيون، فإن نضوبه يفاقم الشدة التأكسدية داخل الخلايا و يسبب أذية خلوية.
تبين أن تثبيط إنظيم ألدوز ريدكتاز و الذي هو أول انظيم في مسار البولويل يحسن اعتلال الأعصاب السكرية.[59، 60، 61]

2- زيادة المنتجات ذات النهاية المسكررة المقدمة: تؤدي الأكسدة الذاتية للسكر داخل الخلايا إلى إنتاج glyoxol و 3-deoxyglylosone و methylglyoxal و التي يشار إليها بسلائف AGE ، هذه السلائف تؤذي الأنسجة الهدف بتعديل البروتينات داخل و خارج الخلايا. و تعديل البروتينات داخل الخلوية قد يبدل وظائف الخلايا، أما تعديل البروتينات خارج الخلوية يؤدي إلى تفاعلات غير طبيعية مع البروتينات المطرسية الأخرى و يحدث اندماج فيما بينها. و ترتبط بروتينات البلازما المعدلة بمستقبلات على الخلايا البطانية و خلايا مسراق الكبة و الخلايا البالعة macrophage و تحدث زيادة تعبير الستوكينات و عوامل نمو أخرى مثل الانترلوكين 1 –TNF– عامل النمو

المحولtransforming growth factor B و عامل النمو المحرض للبالعات و المحببات و عامل النمو المشتق من الصفيحات و عامل النمو البطاني الوعائي vascular endothelial growth factor VEGF . تحريض VEGF متورط في فرط النفوذية الوعائية المترافقة مع الداء السكري.[62،63]

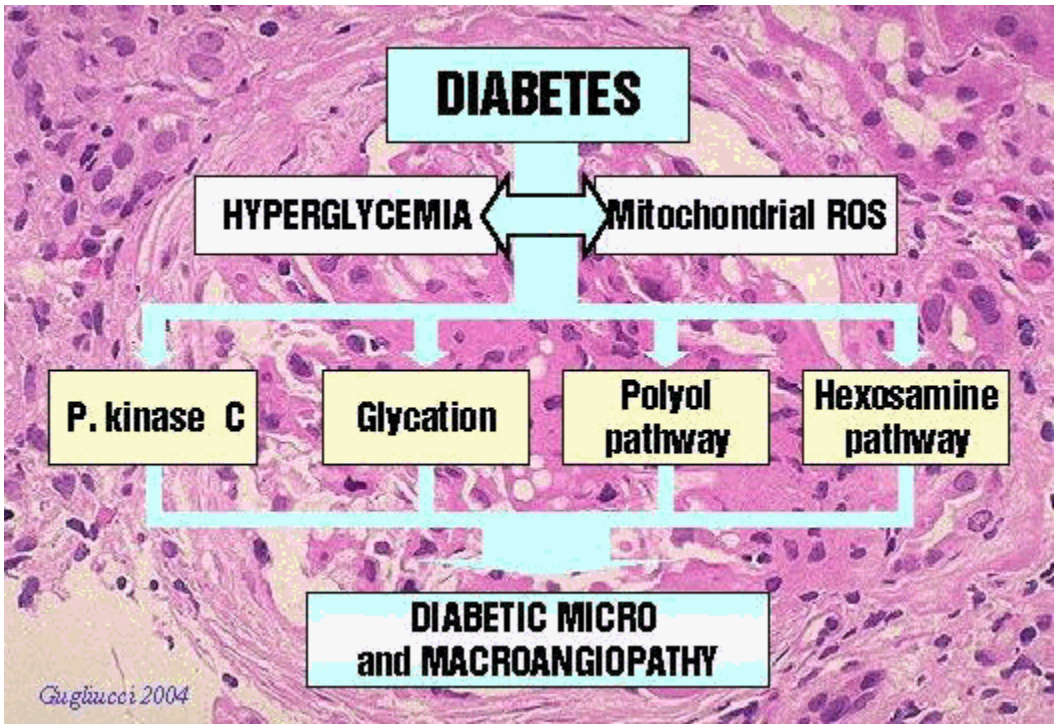
3- تفعيل البروتين كيناز C النظائر b و d:من قبل diacylglycerol الذي ترتفع مستوياته بارتفاع السكر داخل الخلايا، تفعيل هذه النظائر يؤدي إلى تبدل في تعبير اصطناع أكسيد النتريك nitric oxide البطاني و الاندوتيلين 1، و VEGF و TGF-B ، وتفعيل العامل النووي للـ NADPH oxidase . تثبيط البروتين كيناز b عند حيوانات التجربة يحسن اعتلال الشبكية السكري و اعتلال الكلية السكري، تم البدء بهذه الاختبارات في التجارب السريرية.[64 ،65، 66]

4- زيادة التدفق باتجاه مسار الهيكسوزامين Hexosamine Pathway: من خلال توفير أكثر للفركتوز 6 فوسفات عن طريق الغلوتامين 6 فروكتوز فوسفاتاز أمينو ترانسفيراز. تفعيل هذا المسار يؤدي إلى زيادة اعطاء N- أستيل غلوكوز أمين إلى شاردات السيرين و التيرونين في عوامل تعزيز المعقدات مثل TGE-B PAI-I .[60]

يفترض أن الطرق الأربعة السابقة تترافق مع إنتاج زائد لـ superoxide من قبل الميتوكوندري ، وتؤدي زيادة السكر المحيط إلى زيادة تدفق الركائز باتجاه حلقة glycosyl و tricarboxyl acid، هذا يؤدي إلى زيادة احتمال الفرق عبر غشاء الميتاكوندري و توليد superoxide من قبل سلسلة نقل الترونين .

وزيادة نقل superoxide تنقص فعالية glecoaldehyde-3 phosphat dehydrogenase GAPDH و الذي بدوره يؤدي إلى زيادة ضد التيار في السكر داخل الخلوي و تجمع الوسائط الحالة للسكر مثل غليسير ألدهيد 3- فوسفات و فركتوز 6 فوسفات.[67، 68]

الزيادة داخل الخلوية للسكر تؤدي إلى زيادة تدفق عبر طريق poloyl و أيضاً بدء حدثية تشكل AGEF داخل و خارج الخلايا، تثبيط الوسائط الحالة للسكر في مسار الهيكسوزامين.



الشكل (4) الطرق الرئيسية الأربعة التي يحث فيها فرط سكر الدم اعتلال الأوعية الصغيرة

اعتلال الشبكية السكري:

اعتلال الشبكية السكري هو أحد أهم أسباب العمى في مختلف أنحاء العالم، وهو السبب الأساسي لضعف الرؤيا عند المرضى بأعمار 25 – 76 سنة.

تبين في دراسة Wisconsin وهي الدراسة الأكثر شمولاً و التي درست التطور الطبيعي لاعتلال الشبكية السكري أن انتشار اعتلال الشبكية السكري يزداد بشكل مترقي مع زيادة مدة الداء، و في 10 –20% من مرضى السكري نمط 2 مصابون منذ بداية التشخيص (مما يقدم اقتراح أن اعتلال الشبكية السكري يبدأ قبل 4–7 سنوات من التشخيص السريري للسكري) و 50 – 80% يصابون بعد 20 سنة .[73]

قد يكون فقدان الرؤيا بسبب اعتلال الشبكية السكري ثانوي لوذمة الحويصلة (تسمك بالشبكية و وذمة باللطخة الصفراء) ، أو نزف من الأوعية الجدية المتشكلة ، أو انفصال الشبكية ، أو الزرق الوعائي.

الغالبية العظمى من المرضى الذين يطورون اعتلال شبكية سكري ليس لديهم أعراض حتى مرحلة متاخرة (حيث يكون تاخر الوقت كثيراً من أجل علاج فعال، و لكن معدل الترقي قد يكون سريع و المعالجة قد تكون ذات فائدة في في تحسين وانخفاض معدل تطور المرض فمن المهم فحص المرضى السكريين بشكل منتظم لتحري تطور اعتلال الشبكية لديهم.[69]

التصنيف :[69، 70]

يصنف اعتلال الشبكية السكري بشكل أساسي حسب وجود أوعية جديدة منبثقة من الشبكية إلى منمي أو غير منمي و يمكن أن يصنف حسب الشدة ، هذه المطابقات مفيدة في في تحليل فعالية العلاج و المؤشرات العامة لاستراتيجية العلاج.

و مع ذلك كل مريض سكري لديه مزيج فريد من الموجودات و الأعراض و معدل ترقي المرض الأمر الذي يتطلب بالضرورة اتباع مقاربة فردية للعلاج في محاولة الحفاظ على الرؤيا:

1- اعتلال شبكية غير منميNonproliferative diabetic retinopathy(NPDR):

يتألف من ظهور متفاوت لاحتشاء طبقة الألياف العصبية (بقع ندف القطن) cotton wool spots، نزف داخل الشبكية، النضحة القاسية، وشذوذات بالأوعية الصغيرة تتضمن: أمهات دم مجهرية انسداد بالأوعية الدموية، توسع و تعرج بالأوعية) بالبداية بمنطقة اللطخة الصفراء و خلف الشبكية، ويحدث فقدان الرؤيا في اعتلال الشبكية غير المنمي بشكل أساسي بسبب تطور وذمة البقعة الصفراء macular edema.

يمكن أن يصنف NPDR إلى خفيف و متوسط و شديد.

2- اعتلال شبكية منمي Proliferative diabetic retinopathy(PDR):

و يتميز بوجود أوعية دموية جديدة تنشأ من القرص و/أو أوعية الشبكية ، وجود هذه الأوعية يحمل خطورة النزف بما في ذلك النزف أمام الشبكية و الجسم الزجاجي و حدوث تليف لاحق و انفصال شبكية بفعل الجر.

قد يتطور PDR في حال وجود تبدلات غير منمية سابقة أو مرافقة أو تنشأ بدون وجود اعتلال شبكية غير منمي جوهري.

فقدان الرؤيا في ال PDR قد يحدث إذا حدث نزف من الأوعية الجديدة الشاذة في الأوساط الشفافة وفي هذه الحالة كثيرا ما يحدث ارتشاف للنزف و تحسن تلقائي للرؤيا.

أما فقدان الرؤيا الدائم يحدث خلال انفصال الشبكية، نقص تروية اللطخة الصفراء أو مشاركة الاثنين معاً.

وتصنف شدة اعتلال الشبكية المنمي إلى عالي الخطورة و شديد الخطورة.

3- وذمة البقعة الصفراء:

قد تحدث في أي مرحلة من مراحل اعتلال الشبكية السكري، وتعرف بتسمك و وذمة البقعة الصفراء و يمكن أن ترى بفحوص نوعية مثل تصوير الأوعية بالفلوريسبين و optical coherence tomography (OCT).

التظاهرات السريرية:

قد يظهر المرضى بعض الأعراض تبعاً لنوع المشاكل العينية (على سبيل المثال وقوع الستارة في النزف ضمن الزجاجي و floaters during the resolution of vitreous bleeds و انخفاض حدة البصر الذي لا يمكن تصحيحه في refraction in the setting of macular edema

الأعراض العينية:

تطور اعتلال الشبكية السريري معقد و يحدث نتيجة لتداخل عدة عوامل التي تحدث تبدلين أساسيين في أوعية الشبكية و هما بالتحديد: اضطراب نفوذية الأوعية، و انسداد الأوعية مع نقص تروية لاحق.

الشبكية هي أحد الأعضاء الأكثر نشاطاً استقلابياً في الجسم لذلك عرضة بشكل خاص لخلل نقص التروية ويحدث فقدان للخلايا الحوطية pericyters في الشبكية و خلايا بطانة الأوعية في مرحلة باكرة من الداء السكري، و قد يحدث ايضاً تسمك الغشاء القاعدي في مرحلة باكرة ايضاً (الموجودات مماثلة لتلك التي تشاهد في الكبب).

موت pericyte و خلايا الأوعية الدقيقة و ضعف و ظيفة الغشاء القاعدي تترافق مع تشكل الأوعية الجديدة و أمهات الدم المجهرية ، و زيادة نفوذية الوعية وأمهات الدم المجهرية (فرط خلوية في الشعيرات الدموية مع ضعف جدرانها) و يرجع ذلك جزئياً إلى فقدان الخلايا الحوطية و تسرب الدهون و المواد البروتينية (النضحة القاسية هي اولى العلامات السريرية لاعتلال الشبكية السكري.[72،71]

التوعي الحديث: المرحلة الأولى من موت الخلايا و زيادة نفوذية الأوعية الشعرية، تتبع بحلقة مفرغة من تجدد و موت الخلايا تؤدي إلى انسداد مترقي في الأوعية الدقيقة و أذية بنقص التروية مع زيادة تحرر العوامل المحرضة على تكاثر الأوعية الدموية vasoproliferative (مثل عامل نمو بطانة الأوعية وVEGF و الأريتروبيوتتين ،و عوامل أخرى غيرها) في مناطق الشبكية المصابة بنقص تروية ، وانتشار هذه العوامل يحرض تشكل أوعية جديدة في محاولة فاشلة لإعادة تروية هذا النسيج المتأذي. هذه العملية تترافق مع التبدلات السريرية التالية:

- تكاثر الخلايا ضمن اللمعة بالإضافة إلى تغير وظيفة الصفيحات و تجمع الكريات الحمر ، و وجود تراكيز عالية للفيبرينوجين يؤدي إلى انسداد بالأوعية الدموية و تمزق فيها ، هذا يمكن أن يسبب نزوف خثرية على شكل لهب، واحتشاءات داخل الشبكية في الناطق البعيدة عن الانسداد (ندف القطن– النضحات اللينة)
- تكاثر الخلايا البطانية في أوردة الشبكية هي علامة مميزة في عيار الأوردة مع تشكل عرى متعرجة.
- نقص لتروية الأكثر شدة يؤدي إلى تكاثر للأوعية مع تشكل أوعية جديدة (اعتلال الشبكية المنمي).

على الرغم من أن PDR يمكن أن يشخص بفحص قعر العين ، إلا أن تصوير الأوعية بالفلوريسين يساعد في توثيق التسرب من الأوعية الدموية الحديثة.

يتم تصنيف الأوعية الدموية الحديثة اعتمادا على أربع متغيرات: (الوجود – الموقع – الشدة – وجود فعالية نزفية مرافقة) . في PDR بالبداية تنتشر الأوعية الحديثة على طول سطح الشبكية، وتحت الجزء الخلفي من الجسم الزجاجي، و لكن عندما ينسحب الجسم الزجاجي تدريجيا باتجاه الأمام و ينفصل عن الشبكية تنتشر الأوعية الحديثة خارج سطح الشبكية و ضمن التجويف الزجاجي.

العواقب الوخيمة للتنمي الوعائي الجديد شديدة للغاية لأن الأوعية الجديدة هشة و تتمزق بسهولة و يحدث النزف ضمن العين (عادة بالجسم الزجاجي) و لاحقاً يمكن أن يحدث تليف في أوعية الشبكية يمكن أن يسبب شداً للشبكية و يحدث انفصال

شبكية خاصةً إذا وصلت الأوعية الجديدة إلى القطب الخلفي للجسم الزجاجي، فيحدث شد للشبكية باتجاه الأمام مع حدوث التليف و الانكماش.

يمكن أن يحدث انتشار للأوعية الحديثة على سطح القزحية و الغرفة الأمامية، و الأخير يمكن أن يحجب مرور الضوء عبر الخلط المائي و يحدث الزرق الوعائي.

تسمك الشبكية و الوذمة: يترافق استمرار التسرب مع تسمك بالشبكية و الوذمة فيها ، وإذا لم تبدأ المعالجة في هذه المرحلة يترتب على ذلك نقص في حدة الرؤيا خاصة إذا حصل هذا بجانب اللطخة الصفراء. وذمة اللطخة الصفراء يمكن أن تحدث في أي مرحلة من مراحل اعتلال الشبكية السكري ، و تتظاهر عادة بحدوث تدريجي لتشوش الرؤيا القريبة و البعيدة عند المرضى الذين لديهم موجودات أخرى لاعتلال الأوعية الصغيرة بالعين مثل أمهات الدم حول اللطخة.

النتحات الصفراء ترى بشكل نموذجي عندما يترافق وذمة اللطخة مع بقايا مكونات التسرب الغزير من الأقل قابلية للانحلال بالدهون التي لم يعاد امتصاصها، هذه الافرازات تأخذ شكل القوس بسبب ترسيم المناطق المتضررة من الشبكية عن المناطق الطبيعية المتاخمة لها و القادرة على إعادة امتصاص الوذمة.

في وذمة البقعة الصفراء المتقدمة يحدث انتشار للتسرب و تصبح اللطخة الصفراء كلها متسمكة أو كيسية بدون وجود نتحات صفراء مرئي حيث لم يبقى أوعية طبيعية قادرة على إعادة امتصاص السوائل التسربة . المرضى الذين لديهم وذمة منتشرة أو كيسية يكون لديهم الانخفاض الأشد بالقدرة البصرية. مع ذلك قد يكون فحص قعر العين طبيعي ما لم تستخدم تقنيات خاصة مثل تصوير الأوعية بالفلوريسين و optical coherence tomography.[69،71، 72]

عوامل خطر الإصابة باعتلال الشبكية السكري:

1) عوامل جينية: على ما يبدو هناك عوامل جينية تؤثر على شدة اعتلال الشبكية السكري ، عند 372 مريض في دراسة DCCT (الذين كان لديهم أقارب درجة أولى مصابين باعتلال شبكية سكري) كان وجود اعتلال الشبكية الشديد أعلى ب 3 أضعاف منه عند المرضى الذين لا يوجد اعتلال شبكية سكري بين الأقارب درجة أولى.[74]
2) عوامل عرقية: انتشار اعتلال الشبكية السكري عند السود أعلى منه عند البيض.[75]
3) الأدوية: سجلت حالات من وذمة اللطخة عند المرضى المعالجين بالـ Rosglitason ، ويجب ايقاف التيازوليدنديون في حال تطور وذمة اللطخة الصفراء.[76،77]

اعتلال الكلية السكري:

حوالي 20% من مرضى السكري نمط 2 لديهم اعتلال الكلية السكري عند وضع تشخيص السكري[78] ، و أكثر من 50% من المرضى الموضوعين على المعالجة الكلوية المعيضة كان لديهم السكري هو السبب الأساسي للفشل الكلوي.[79]

يتصف اعتلال الكلية السكري بوجود **تبدلات بنيوية** تتضمن توسع مسراق الكبة و تسمك الغشاء القاعدي للكبب، و تصلب الكبب، هذا الأخير قد يأخذ مظهر عقيدي (آفات Kimmilstel Wilson) نتيجة لتوضعات هيالينية في شرايين الكبب.[80،81]

و يختلف التطور الطبيعي **للتبدلات الوظيفية** لاعتلال الكلية السكري في النمط التاني عنه في النمط الأول ببعض المراحل و هذا يعكس حقيقة أن النمط 2 يصيب كبار العمر و يترافق مع البدانة و ارتفاع ضغط شرياني و اضطراب بشحوم الدم و أمراض قلبية وعائية و التي تحصر تظاهرات الداء الكلوي السكري.[82]

يمر اعتلال الكلية السكري سريرياً بـ 5 مراحل:

المرحلة Hyperfiltaition I:

و التي تتصف بزيادة الرشح الكبي GFR و ارتفاع الضغط ضمن الأوعية الشعرية الكبية، و كنتيجة لذلك يحدث ضخامة مترافقة في حجم الكلية، و تحدث هذه المرحلة عند أقلية من مرضى السكري نمط 1، وتكون غائبة في النمط التاني، ولكن يجب الحذر بتفسير ذلك كون الداء السكري نمط 2 يصيب بشكل أساسي كبار السن و لأن الرشح الكبي ينخفض بشكل ملحوظ مع التقدم بالعمر و قد يكون هناك زيادة بالرشح الكبي مع أنه يقع ضمن المجال الطبيعي للبالغين.[83،84]

مرحلةSilent stge II:

و لا يوجد في هذه المرحلة أي دليل على لأي شكل من اضطراب وظائف الكلية ، وعادة يكون الرشح الكبي طبيعي و بدون أي دليل على وجود بيلة ألبومينية، لكن تترافق هذه المرحلة مع تبدلات بنيوية هامة تتضمن: تسمك الغشاء القاعدي و توسع مسراق الكبة، و قد تستمر هذه المرحلة 5 سنوات قبل أن تبدأ زيادة طرح الألبومين.[85،86]

مرحلةIII Microalbuminuria :

بيلة الألبومين المجهرية و تكون كمية الالبومين في بول 24 ساعة 30 – 300 مغ باليوم، قياس نسبة الألبومين / الكرياتينين في عينة بول صباحية هي الاجراء الموصى به لتحري بيلة الألبومين المجهرية.[87]

تحتاج 5 – 15 سنة بعد بدء الاصابة بالنمط 1 ، اما في النمط 2 تصل نسبة وجود اعتلال كلية سكري وقت تشخيص الداء السكري إلى 20 % (هذا يعكس حقيقة أن هؤلاء المرضى لديهم داء سكري غير معالج لمدة 10 سنوات قبل التشخيص)،[88] و ترتفع هذه النسبة في حال وجود ارتفاع توتر شرياني مرافق الى 39%،[89] و تصل لـ 44% عند المرضى المسنين. و خلال 5 سنوات بعد التشخيص 85% تقريبا يكون لديهم بيلة البومينية مجهرية.

الدراسة الموروفولوجية تشير على وجود تبلات بنيوية كبية متقدمة، و يكون الضغط الشرياني لانقباضي و الانبساطي مرتفع و وظيفة الكبة في هذه المرحلة قد تكون مزدادة أو طبيعية أو منخفضة.[82]

الحالات التي قد تسبب بيلة ألبومين مجهرية عابرة: الحمى– الرياضة – قصور القلب – الضبط السيء لسكرالدم.[90]

هذه المرحلة قد تكون عكوسة في حال تم ضبط السكر و الضغط الشرياني خاصة عند المرضى الذين ظهرت لديهم الـmicroalbuminuria من فترة قصيرة ، ففي دراسة يابانية أجريت على 216 مريض سكري نمط 2 لديهم microalbuminuria بعد 6 سنوات تم خلالها ضبط السكر و الضغط الشرياني 51% من المرضى تراجعت لديهم الحالة إلى normoalbuminuria بينما 28% ترقت لديهم إلى macroalbuminuria.[91]

مرحلة IVMacroalbuminuria :

أو بيلة الأبومين الصريحة و تتصف بوجود معدل طرح ألبومين > 300 مغ / 24 ساعة ، و اذا تركت دون علاج يستمر الضغط الشرياني بالارتفاع و يتناقص الرشح الكبي و الذي بدوره يفاقم من ارتفاع الضغط و تترقى بالنهاية لمرحلة الداء الكلوي النهائي.[82]

مرحلة V Urima:

وهي مرحلة القصور الكلوي النهائي والحاجة إلى معالجة كلوية معيضة.

لأسباب غير معروفة فإن درجة بيلة الألبومين لا ترتبط بالضرورة مع ترقي المرض عند مرضى اعتلال الكلية السكري، و العديد من المرضى السكريين قد يطورون داء كلوي نهائي بدون أن يكون لديهم بيلة ألبومين سابقة أو مرافقة.[92،93]

عوامل الخطورة للإصابة باعتلال الكلية السكري:

1. عوامل جينية وعرقية: يعتقد بوجود عوامل جينية قد يكون لها دور في حدوث و شدة اعتلال الكلية السكري، حيث لوحظ أن حدوث الاصابة يكون أعلى عند المرضى في حال وجود إصابة لدى أحد أقارب الدرجة الأولى، كذلك يزداد حدوث و شدة اعتلال الكلية السكري لدى السود و الأمريكيين– المكسيكيين وهنود البيما مقارنة مع الأمريكيين البيض مما يشير لوجود عوامل عرقية أيضاً.[94،95]
2. العمر: تأثير العمر وقت الإصابة بالداء السكري على خطر تطور اعتلال الكلية السكري و ESRD غير واضح ففي دراسة استرالية أظهرت أن العمر المتقدم أثناء الاصابة بالداء السكري يترافق مع زيادة خطر الاصابة باعتلال الكلية السكري،[96] بالمقابل أظهرت دراسة على هنود البيما أن الإصابة بالداء السكري نمط 2 قبل سن الـ20 يترافق مع زيادة حدوث اعتلال الكلية السكري،[97] أما في النمط الأول فإن خطر تطور الـ ESRD منخفض جداً عند المرضى الذين أصيبو بالسكري قبل سن الـ 5 سنوات.[98]
3. الضغط الشرياني: دراسات عديدة أثبتت أن وجود ارتفاع في لضغط الشرياني مرافق يزيد خطر الاصابة باعتلال الكلية السكري.[89]
4. معدل الرشح الكبي: المرضى الذين لديهم ارتفاع في الرشح الكبي لديهم خطر تطور اعتلال كالكلية السكري، علماً أن زيادة الرشح الكبي تحدث في النمط 2 أقل بكثير منها في النمط1 .[99،100]
5. البدانة: يترافق مشعر كتلة الجسم العالي مع زيادة خطر اعتلال الكلية السكري، و إن إنقاص الوزن قد ينقص مقدار البيلة البروتينية و يحسن وظائف الكلية عند المرضى السكريين. يبدو أن علاقة البدانة باعتلال الكلية السكري مستقلة عن السكري و ضبط سكر الدم.[101، 102]
6. التدخين: يعتبر التدخين خطراً مستقلاً للاصابة باعتلال الكلية السكري، و أثبتت بعض الدراسات أن إيقاف التدخين يترافق مع نقص معدل البيلة الألبومينية، هذه التبدلات قد تكون عائدة بشكل جزئي لضبط السكر،[103، 104] و يترافق التدخين مع زيادة خطر حدوث ESRD و مع نقص معدل البقيا بعد بدء التحال الدموي. [105]

7. مانعات الحمل الفموية: في تقرير واحد يقترح وجود ارتباط بين استخدام مانعات الحمل الفموية و اعتلال الكلية السكري.[106]

الدراسة العملية

أهمية البحث:

- ✓ إن نسبة انتشار لقصور الدرق تحت السريري بين مرضى الداء السكري تصل حتى 17%، وتشير احدى الدراسات إلى أن 4.8% من المرضى السكريين يطورون قصور درق تحت سريري سنوياً.
- ✓ ومن المعروف أن قصور الدرق تحت السريري يشكل عامل خطر مستقل للأمراض القلبية الوعائية بغض النظر عن ترافقه مع اضطراب شحوم الدم (ارتفاع الكولسترول الكلي و LDL والبروتين الشحمي a)، وعلى الرغم من النقص في البحوث ذات الصلة المرتبطة باختلاطات الأوعية الدقيقة إلا أن معظمها يشير إلى وجود هذه الاختلاطات بتواتر أعلى و أكثر شدة عند السكريين المصابين بقصور درق تحت سريري مقارنةً مع غيرهم من المرضى السكريين أسوياء الدرق

هدف الدراسة:

1. تحري نسبة انتشار اعتلال الشبكية السكري عند عند المرضى الذين لديهم قصور درق تحت سريري مرافق و مقارنتها مع أسوياء الدرق.
2. تحري نسبة انتشار اعتلال الكلية السكري عند المرضى الذين لديهم قصور درق تحت سريري مرافق و مقارنتها مع أسوياء الدرق.

المواد والطرق و مكان الدراسة:

1- تصميم الدراسة: دراسة وصفية حالة _ شاهد لتحري نسبة انتشار إصابة الأوعية الصغيرة (اعتلال الشبكية السكري واعتلال الكلية السكري)عند مرضى الداء السكري النمط 2 مع قصور درق تحت سريري مرافق ومقارنتها مع أولئك أسوياء الوظيفة الدرقية

2- مكان الدراسة: مستشفى الأسد الجامعي

3- زمان الدراسة: شباط 2012_ شباط 2013.

4- حجم العينة وطريقة أخذها:

تم أخذ عينة الدراسة من المرضى المراجعين لعيادة الغدد الصم و شعب الأمراض الباطنة في مستشفي الأسد الجامعي والمشخص لهم داء سكري نمط 2 منذ أقل من خمس سنوات.

شملت الدراسة 148 مريض (عينة متحيزة غير احتمالية) يتم التحديد فيها بشكل مسبق لمواصفات وخصائص الأفراد الذين يجب أن يكونوا متضمنين في العينة.[107]

معايير الاشتمال: مرضى الداء السكري نمط 2 و المشخص لديهم المرض منذ مدة أقصاها 5 سنوات.

معايير الاستبعاد:

1. المصابين بارتفاع ضغط شرياني غير مضبوط (لأنه قد يترافق مع اصابة كلوية مستقلة عن الداء السكري)
2. المرضى المصابين بداء كلوي مزمن لأسباب أخرى غير السكري
3. وجود اصابة عينية بالأوساط الشفافة حيث يصعب تقييم الشبكية
4. الحالات التي يكون فيها الـTSH مرتفع، FT4طبيعي وغير المترافقة بقصور درق تحت سريري(فترة النقاهة من مرض شديد غير درقي، قصور قشر الكظر البدئي، المعالجين بأدوية مضادة للدوبامين مثل Domperidone).
5. المرضى المشخص لهم سابقاً مرض درقي سواءً كان فرط نشاط أم قصور في الغدة الدرقية.
6. حالات الانتانات الحادة و المزمنة (كونها تترافق مع ارتفاع بالـ CRP).

5- طرق الدراسة:

- **الموافقة المستنيرة:** تم الحصول على موافقة المرضى للدخول في الدراسة بعد إعلامهم بتفاصيلها
- بعد أخذ القصة المرضية وإجراء فحص سريري شامل لكل مريض تم إجراء التحاليل المخبرية التالية (،سكر صيامي، الخضاب الغلوكوزي HbAIc، TSH، FT4، كرياتينين المصل، الألبومين في بول 24 ساعة، الكولسترول الكلي، الكولسترول عالي الكثافةHDL، والكولسترول منخفض الكثافةLDL، البروتين الارتكاسي C) .

  اسم الجهاز المستخدم في المشفى لاجراء وظائف الدرق Elecsys 2010، و الجهاز المستخدم لاجراء الفحوص المخبرية الاخرى Hitachi 911.
- وكذلك تم إجراء استشارة عينية لتحديد وجود اعتلال شبكية سكري.(منظار قعر العين المستخدم في العيادة العينية Keeler)
- تم تسجيل المعطيات المخبرية السابقة الذكر و المعطيات السريرية التالية (العمر، الجنس، مشعر كتلة الجسم BMI، مدة الداء السكري بالسنوات، الضغط الشرياني، وجود أو غياب اعتلال شبكية سكري ودرجته في حال وجوده) لكل مريض في استمارة خاصة .

الاستمارة البحثية

الرقم/ التاريخ:

اسم المريض: رقم الهاتف:

العمر: الجنس:

الوزن: الطول : BMI:

الضغط الشرياني:العادات الشخصية:

مدة الداء السكري بالسنوات:

موجودات فحص قعر العين:

التحاليل المخبرية:

سكر صيامي (مغ/دل)	الخضاب الغلوكوزي (%)	TSH (ميللي وحدة/الليتر)	FT4 (نغ/دل)	البروتين الارتكاسي C (مغ/دل)

الكولسترول الكلي (مغ/دل)	HDL (مغ/دل)	LDL (مغ/دل)	TG مع/دل	كرياتينين المصل (مغ/دل)	بروتين بول 24 ساعة (مغ)

❖ وضع تشخص قصور الدرق تحت السريري بوجود ارتفاع مستوى TSH في المصل حتى 15 ميلي وحدة/الليتر مع مستوى طبيعي للFT4، مع الأخذ بعين الاعتبار القيم الطبيعية للTSH و الFT4 في مخبر مستشفى الأسد الجامعي

حيث المجال الطبيعي لل TSH و الFT4 هو (0,47_4,66 ميللي وحدة/الليتر) و(0.93_1.7نغ/دل) على التوالي

❖ **وحدد** وجود اعتلال شبكية سكري بالاعتماد على الاستشارة العينية مع العلم أن تصنيف اعتلال الشبكية السكري يوضع حسب المعايير التالية:[70]

1. طبيعي: لا يوجد تبدلات
2. غير منمي:خفيف: وجود أمهات دم مجهرية فقط

معتدل: أكثر من الخفيف وأقل من الشديد

شديد يتضمن واحد من التالي:(أكثر من 20 بؤرة نزف ضمن الشبكية في كل من الأرباع، نزف وريدي واضح في اثنين أو أكثر من الأرباع، شذوذات بالأوعية الصغيرة بارزة في واحدة أو أكثر من الأرباع دون أية علامات لاعتلال الشبكية المنمي)

3. المنمي: ويتصف بوجود واحد أو أكثر مما يلي: _ تنمي وعائي جديد واضح

_ نزيف أمام الشبكية و/أو بالزجاجي.

❖ وضع تشخص اعتلال الكلية السكري بوجود بيلة ألبومين مجهرية microalbuminuria (كمية الألبومين في بول 24 ساعة بين 30–300 ميللي غرام)، أو وجود بيلة ألبومين صريحة macroalbuminuria (ألبومين في بول 24 ساعة> 300 ميللي غرام).

الدراسة الاحصائية:

- تم تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: مجموعة المرضى السكريين مع سواء درقي(TSH و FT4 طبيعيين)

المجموعة الثانية: مجموعة المرضى السكريين مع قصور درق تحت سريري مرافق (TSH في المصل حتى 15 ميلي وحدة/الليتر مع مستوى طبيعي للFT4)

- تم استخدام الجداول التكرارية (Frequencies Tables): (وهي جداول تحوي عدة أعمدة، منها عمود للتكرارات وعمود للنسب المئوية) لدراسة أفراد العينة في المجموعتين وفقاً لمتغير الجنس و وفقاً للعادات الشخصية (التدخين، الكحولية)

- تمت المقارنة بين المجموعتين من حيث متوسط العمر المرضى و متوسط مدة الداء السكري.

- كذلك تمت المقارنة بين المجموعتين من حيث المتغيرات السريرية الأخرى (مشعر كتلة الجسم، الضغط الشرياني الانقباضي و الانبساطي) و ذلك بعد حساب المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري لكل من هذه المتغيرات في كل مجموعة على حدا.

- تم حساب المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري للمعطيات المخبرية (السكر الصيامي ، الخضاب الغلوكوزي، كرياتينين المصل، الكولسترول الكلي، الكولسترول عالي الكثافةHDL، والكولسترول منخفض الكثافةLDL، الشحوم الثلاثية، البروتين الارتكاسيC)، بعدها أجريت مقارنة بين المجموعتين و فقاً لكلٍ من واحد من المتغيرات السابقة.

- تم حساب التوزع النسبي و التكراري لاعتلال الشبكية السكري و اعتلال الكلية السكري في كل مجموعة على حدا، ثم أجريت المقارنة بين المجموعتين باستخدام كاي مربع.

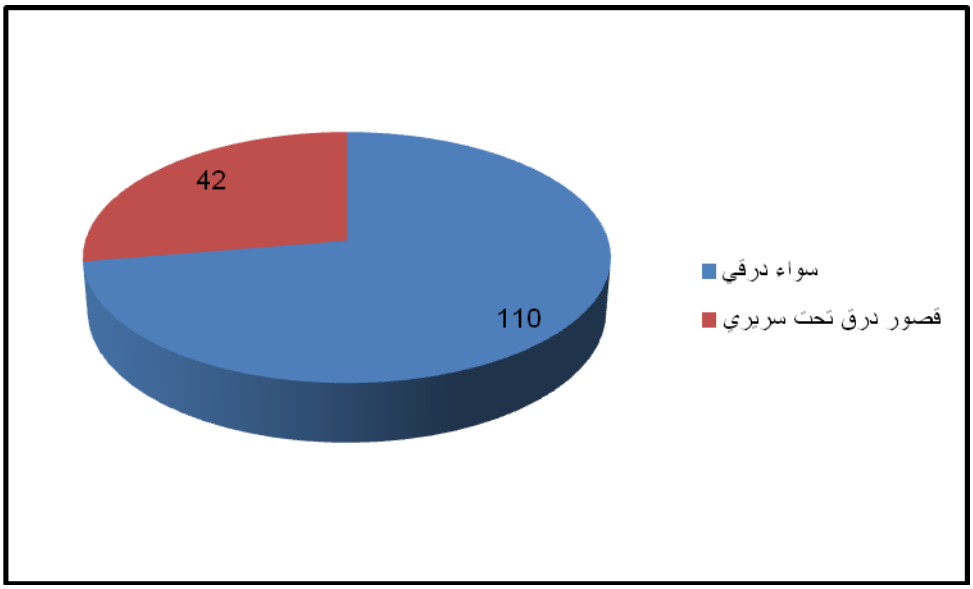
➢ تم حساب المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري للمتغيرات الكمية باستخدام برنامج الـ Exel 2007

- تم استخدام البرنامج الاحصائي Open Epi لإجراء المقارنة بين المتغيرات الكمية باستخدام اختبار الطلاب T-TEST ، و بين المتغيرات الكيفية باستخدام اختبار كاي مربع Chi square.

- اعتبرت النتائج ذات قيمة احصائية اذا كانت P< 0.05.

النتائج والمناقشة:

- شملت الدراسة 148 مريض (110 مرضى في مجموعة السواء الدرقي ، و 38 مريض في مجموعة قصور الدرق تحت السريري)، الشكل (5).



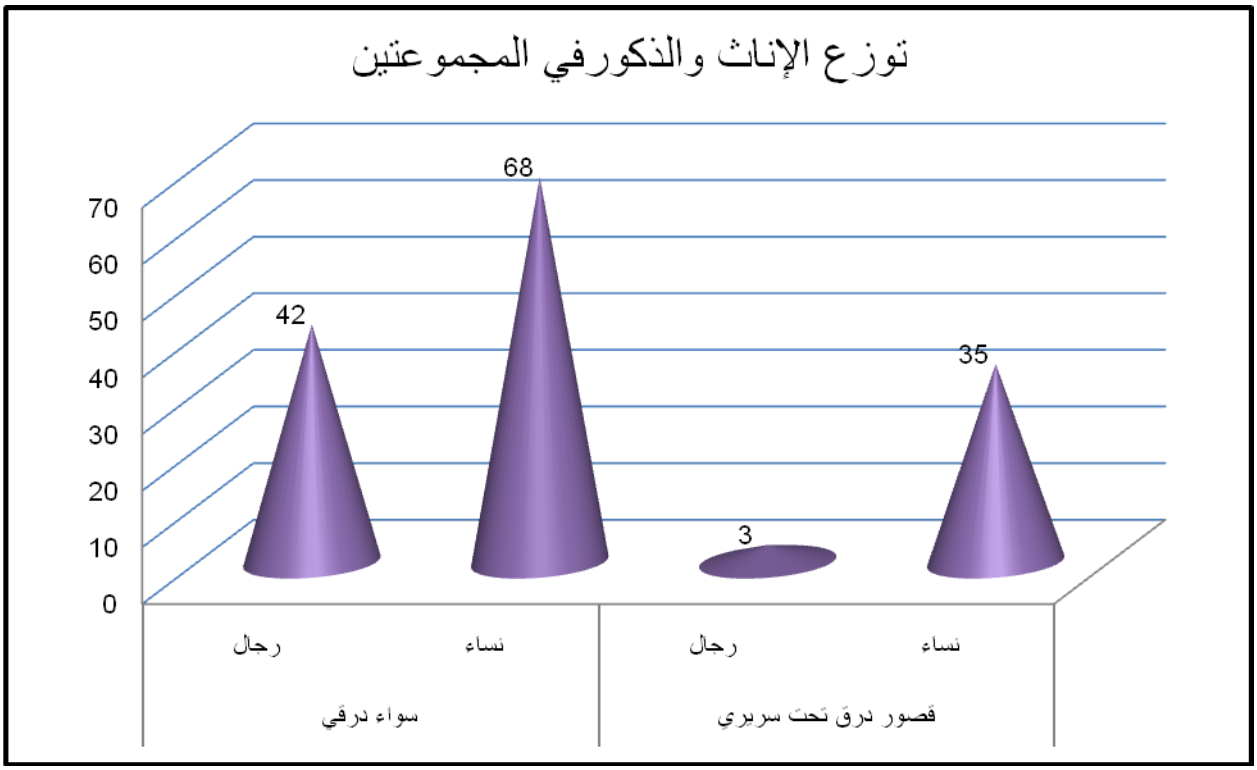
الشكل (4) توزع المرضى في المجموعتين

- وصف العينة وفقاً لمتغير الجنس: شملت مجموعة السواء الدرقي 68 أنثى أي بنسبة (61.82%)، و 42 ذكر، أما مجموعة قصور الدرق تحت السريري فكان عدد المرضى الإناث فيها 35 (92.10 %) ، و المرضى الذكور 3

(7.89 %)، وكان هناك فرق احصائي قي توزع أفراد العينة في المجموعتين وفقاً لمتغير الجنس(P value=0.004). الشكل (6) ، الجدول (1)

الجدول (2) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة في المجموعتين وفقاً لمتغير الجنس

	مجموعة السواء درقي	مجموعة قصور درق تحت سريري
إناث	68 (%61.82)	35 (% 92.10)
ذكور	42 (% 38.18)	3 (% 7.89)
العدد الكلي	110	38
P value	0.004	



الشكل (6) توزع أفراد العينة في المجموعتين وفقاً للجنس

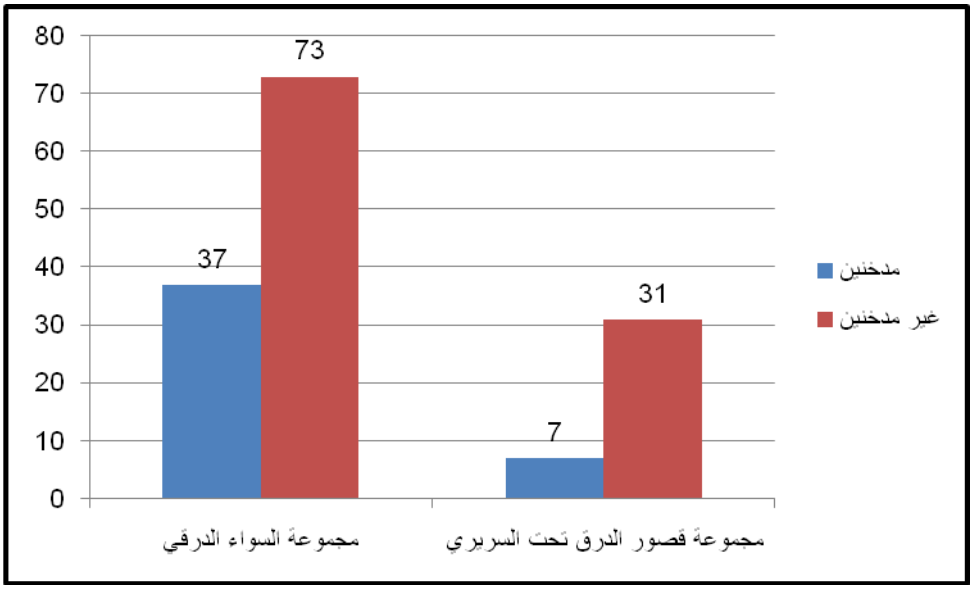
وصف العينة وفقاً للتدخين:

كان عدد المرضى المدخنين 37 مريض في مجموعة السواء الدرقي أي بنسبة (33.63 %) و 7 مرضى في مجموعة قصور الدرق تحت السريري (18.42 %)، أما عدد المرض غير المدخنين فكان 73 (66.36 %) و 31 (81.57 %) في كل من المجموعتين على التوالي.

ولم يكن هناك فرق ذو دلالة احصائية بين المجموعتين من حيث عدد المرضى المدخنين (P value =0.076).

الجدول (2) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة في المجموعتين وفقاً لمتغير التدخين

	مجموعة السواء الدرقي	مجموعة قصور الدرق تحت السريري	P value
مدخنين (النسبة المئوية)	37 (33.63 %)	7 (18.42 %)	0.076
غير مدخنين (النسبة المئوية)	73 (66.36 %)	31 (81.57 %)	
المجموع	110	38	



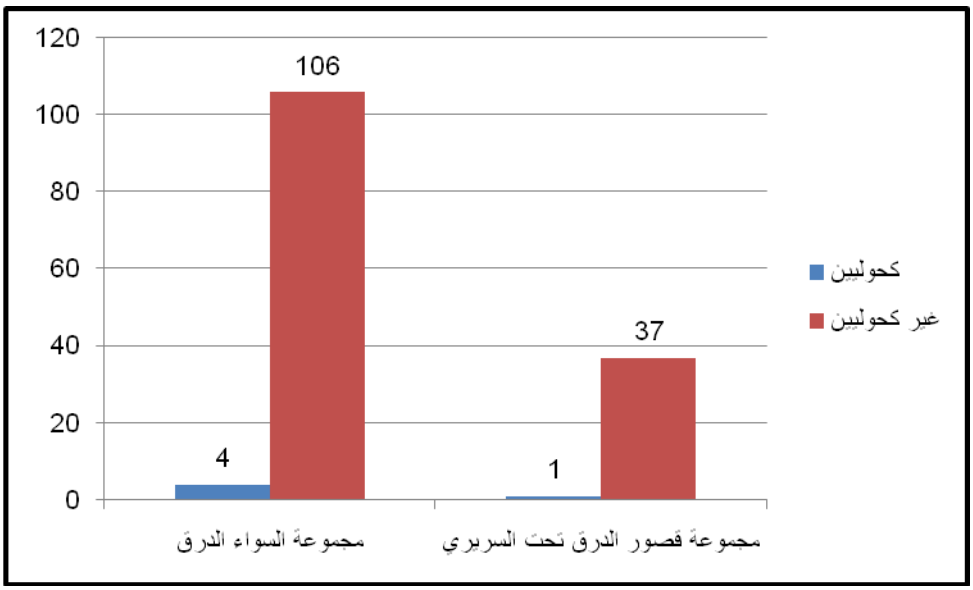
الشكل (7) توزع أفراد العينة في المجموعتين وفقاً للتدخين

وصف العينة وفقاً لوجود الكحولية:

كان هناك 4 مرضى كحوليين في مجموعة السواء الدرقي و مريض واحد في مجموعة قصور الدرق تحت السريري، و كانت نسبة الكحولية 3.63% و 2.63% في كلا المجموعتين على التوالي، و لم يكن هناك في نسبة وجود الكحولية بين المجموعتين حيث كانت P value = 0.74

الجدول (3) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة في المجموعتين وفقاً لمتغيرالكحولية

	مجموعة السواء الدرقي	مجموعة قصور الدرق تحت السريري	P value
كحوليين (النسبة المئوية)	4 (3.63%)	1 (2.63%)	0.74
غير كحوليين(النسبة المئوية)	106 (96.36%)	37 (97.36%)	
المجموع	110	38	



الشكل (8) توزع المرضى في المجموعتين وفقاً لتناول الكحول

- لم يكن هناك فرق ذو دلالة احصائية في **متوسط عمر المرضى** بين المجموعتين، حيث كان متوسط العمر في مجموعة السواء الدرقي 54.53±7.49، وفي مجموعة قصور الدرق تحت السريري 58.56±6.68، و كانت P value =0.76 .
- أيضاً لم يكون هناك فرق في **مدة الداء السكري** بين المجموعتين حيث كان متوسط مدة الداء السكري 3.62±2.25 و 3.81±23.2 في مجموعتي السواء الدرقي و قصور الدرق تحت السريري على التوالي و كانت P value = 0.98 (هذا يعود إلى أننا استثنينا الحالات التي تزيد فيها مدة الإصابة بالداء السكري عن الـ 5 سنوات). الجدول (4)

الجدول (4) متوسط عمر المرضى و مدة الداء السكري في المجموعتين

	مجموعة السواء الدرقي	مجموعة قصور درق تحت سريري	P value
متوسط العمر/بالسنوات	55.53±7.49	58.56±6.68	0.76
مدة الداء السكري/ بالسنوات	3.62±2.25	3.81±2.32	0.98

عبر عن النتائج بالمتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري

- الموجودات السريرية التي تمت مقارنتها بين المجموعتين هي: مشعر كتلة الجسم BMI و الضغط الشرياني الانقباضي و الانبساطي، حيث تمت مقارنة هذه المتغيرات بين المجموعتين.
- بالنسبة **لمشعر كتلة الجسم** كان أغلب المرضى في المجموعتين زائدي الوزن دون وجود فرق احصائي بين المجموعتين فكان متوسط BMI: 24.67±3.67 في مجموعة السواء الدرقي و 25.32±4.64 و الـ P value =0.25.
- أما بالنسبة **للضغط الشرياني** فلم يكن هناك فرق احصائي في قيمة الضغط الشرياني**الانقباضي** بين المجموعتين حيث كانت P value =0.73 (هذا يعود لاستبعاد حالات فرط التوتر الشرياني غير المضبوط)، بينما كان الضغط الشرياني **الانبساطي** أعلى في مجموعة قصور الدرق تحت السريري مقارنةً مع مجموعة السواء الدرقي فكانت قيمته 8.93± 2.33 و 7.08± 1.81 في كلا المجموعتين على التوالي، و كانت P value= 0.047 .

الجدول (5) مقارنة مشعر كتلة الجسم و الضغط الشرياني الانقباضي و الانبساطي بين المجموعتين

	مجموعة السواء درقي	مجموعة قصور درق تحت سريري	P value
BMI	3.67±24.67	4.64±25.32	0.25
الضغط الشرياني الانقباضي	3.12±12.24	2.96 ±13.3	0.73
الضغط الشرياني الانبساطي	1.81 ±7.08	2.33 ±8.93	0.047

عبر عن النتائج بالمتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري

مقارنة الموجودات المخبرية:

لم يكن هناك فرق احصائي بين المجموعتين من حيث متوسط قيمة السكر الصيامي و الخضاب الغلوكوزي و الكولسترول الكلي أو الشحوم الثلاثية، بينما كانت قيمة كل من **ال LDL و البروتين الارتكاسي C** أعلى في مجموعة قصور الدرق تحت السريري منها في مجموعة السواء الدرقي مع وجود فرق ذو دلالة احصائية. الجدول (6)

الجدول (6) مقارنة الموجودات المخبرية بين المجموعتين

	مجموعة السواء الدرقي	مجموعة قصور الدرق تحت السريري	P value
السكر الصيامي(مغ/دل)	38.33±164.42	41.34±168.12	0.34
الخضاب الغلوكوزي(%)	1.66±7.63	1.45±7.75	0.35
الكولسترول الكلي (مع/دل)	33.36±196.45	35.34±210	0.063
HDL (مع/دل)	28.31±45.19	26.02±42.35	0.085
LDL (مع/دل)	32.85±107.33	36.16±140.49	0.037
الشحوم الثلاثية(مغ/دل)	52.57±144.52	45.28±152.36	0.30
البروتين الارتكاسي C(مغ/دل)	0.13±0.32	0.21±0.42	0.001

انتشار اعتلال الشبكية السكري:

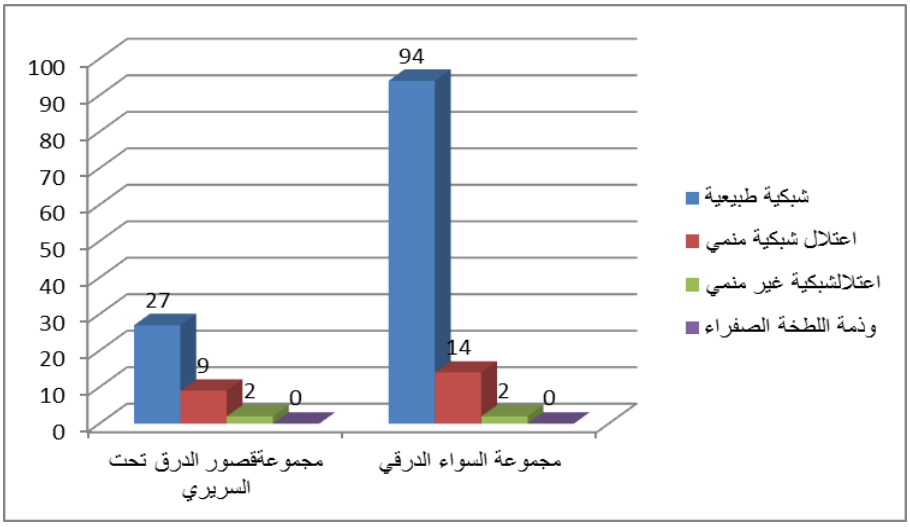
كان هناك في مجموعة قصور الدرق تحت السريري 11 حالة اعتلال شبكية سكري (28.94%)، 9 من الحالات كان لديهم اعتلال شبكية غير منمي (23.68%) و حالتين حالة اعتلال شبكية منمي (5.26%)، ولم يوجد أي حاالة وذمة اللطخة الصفراء.

بالمقابل كان هناك 16 حالة اعتلال شبكية سكري في مجموعة السواء الدرقي (14.54%) 14 منهم اعتلال شبكية غير منمي و 2 منمي (12.72% و 1.81% على التوالي)

وكان هذا الفرق ذو دلالة إحصائية (P value= 0.04). الجدول (6) الشكل (9).

الجدول (6) انتشار اعتلال الشبكية السكرية في المجموعتين

	مجموعة السواء الدرقي	مجموعة قصور الدرق تحت السريري	P value
اعتلال شبكية غير منمي	(%12.72)14/110	(23.68)9 /38	0.04
اعتلال شبكية منمي	(%1.81)2 /110	(%5.26)2 /38	
وذمة اللطخة الصفراء	(% 0) 0 /110	(% 0)0 /38	
العدد الكلي	(%14.54) 16/110	(%28.49) 11 /38	



الشكل (9) اعتلال الشبكية السكري في المجموعتين

اعتلال الكلية السكري:

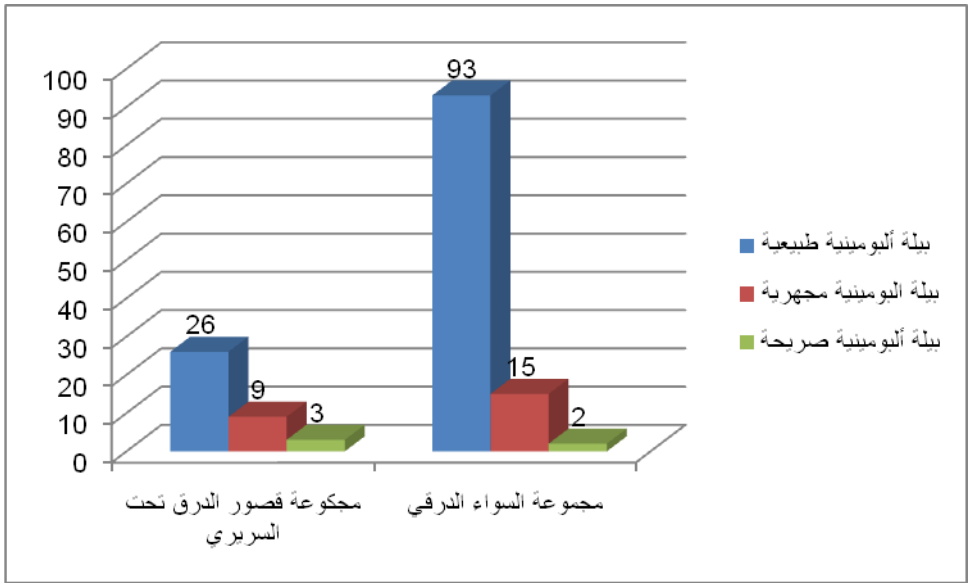
وجد اعتلال الكلية السكري في 12 حالة من مجموعة قصور الدرق تحت السريري(9 بيلة ألبومين مجهرية، 3 حالات بيلة ألبومينية صريحة)، أي بنسبة 31.57% (23.6% و 7.8% على التوالي) .

أما في مجموعة السواء الدرقي كان هناك 17 حالة اعتلال كلية سكري(15.4%) بينهم 15 حالة بيلة ألبومينية مجهرية (12.9%)و 2 حالة بيلة ألبومينية صريحة(1.8%)

كان الفرق بين المجموعتين ذو دلالة احصائية (P value =0.03). الجدول (7)– الشكل (10).

الجدول (10) انتشار اعتلال الكلية السكري بين المجموعتين

	مجموعة السواء الدرقي	مجموعة قصور الدرق تحت السريري	P value
بيلة ألبومينية مجهرية	(%13.63) 15/110	(23.68%)9 /38	0.03
بيلة ألبومينية صريح	(%1.81)2/110	(%7.89)3 /38	
العدد الكلي	(%15.45) 17 /110	(%31.5) 12 /38	



الشكل (10) انتشار اعتلال الكلية السكري بين المجموعتين

الاستنتاج:

1. لاحظنا أن مرضى الداء السكري نمط 2 مع قصور الدرق تحت سريري مرافق كان لديهم ارتفاع في **الضغط الشرياني الانبساطي** مقارنة مع المرضى السكريين أسوياء الدرق
2. كان هناك ارتفاع في **مستوى البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL و البروتين الارتكاسي C** في مجموعة مرضى الداء السكري نمط 2 مع قصور قصور الدرق تحت السريري مقارونة مع المرضى السكريين أسوياء الدرق
3. تبين في هذه الدراسة أن انتشار **اعتلال الشبكية السكري** أعلى لدى المرضى المصابين بقصور درق تحت سريري مرافق مقارنة مع المرضى أسوياء الدرق.
4. كذلك كانت نسبة انتشار **لاعتلال الكلية السكري** أعلى لدى المرضى المصابين بقصور درق تحت سريري مرافق مقارنة مع المرضى أسوياء الدرق.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

الدراسة (1): [108]

في دراسة يابانية نشرت في European Society of Endocrinology بعنوان Study of the relation between subclinical hypothyroidism and diabetic complications في نيسان 2011، أجريت على 106 مرضى سكريين نمط 2 (16 مريض قصور درق تحت سريري، و 90 مريض سوي الوظيفة الدرقية). كان انتشار اعتلال الشبكية السكري في مجموعة قصور الدرق تحت السريري بنسبة 31.2% (5 مرضى) أما عند أسوياء الدرق فكانت النسبة 11.1% (10 مرضى) ، كما كان انتشار اعتلال الكلية السكري بنفس النسبة في المجموعتين، 31.2% و11.1% على التوالي.

الدراسة (2):[109]

دراسة صينية نشرت فيEpub في شباط 2010 بعنوان An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. تمت فيها المقارنة بين 127 مريض مريض سكري نمط 2 مع قصور درق تحت سريري و 200 مريض سوي الوظيفة الدرقية، كان اعتلال الشبكية السكري في قصور الدرق تحت السريري بنسبة 55.8% مقابل 43.5% في مجموعة السواء الدرقي.

الدراسة (3): [110]

دراسة كورية بعنوان Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes. اجريت على 489 مريض سكري نمط 2، كان انتشار اعتلال الشبكية السكري في مجموعة قصور الدرق تحت السريري (32.8%) مقابل 19.6% لدى مرضى أسوياء الدرق، بينما لم يكن هناك اختلاف في اعتلال الكلية السكري بين المجموعتين.

الدراسة(4):[111]

دراسة تايوانية بعنوان Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. نشرت في مجلة Diabet Med عام 2008 أظهرت أن وجود قصور الدرق تحت السريري لدى مرضى الداء السكري نمط 2 يترافق مع زيادة خطر الاصابة باعتلال الكلية السكري، و ليس باعتلال الشبكية السكري.

بمقارنة نتائج الدراسة المحلية مع نتائج الدراسات العالمية:

كان انتشار اعتلال الشبكية السكري أعلى لدى مجموعة قصور الدرق تحت السريري و هذا **موافق** للدراسة اليابانية و الصينية و الكورية، و **مخالف** للدراسة التايوانية.

انتشار اعتلال الكلية السكري كان أعلى في مجموعة قصور الدرق تحت السريري و هذا **موافق** للدراسة الصينية و التايوانية، و **مخالف** للدراسة الكورية.

الجدول(10) يلخص المقارنة مع الدراسات العالمية.

الجدول (10) المقارنة مع الدراسات العالمية

	عام الدراسة	اعتلال الشبكية السكري	اعتلال الكلية السكري
الدراسة اليابانية	2011	موافق	موافق
الدراسة الصينية	2010	موافق	–
الدراسة الكورية		موافق	مخالف
الدراسة التايوانية	2008	مخالف	موافق

الخلاصة:

يترافق قصور الدرق تحت السريري لدى مرضى الداء السكري نمط 2 مع زيادة خطر الاصابة باعتلال الشبكية السكري و اعتلال الكلية السكري.

التوصيات :

1. ينصح بتحري قصور الدرق تحت السريري لدى مرضى الداء السكري نمط 2 لأن معالجته قد تساعد في الوقاية من حدوث الاختلاطات أو تأخير حدوثها.
2. يوصى بإجراء دراسة مستقبلية تتناول تأثير علاج قصور الدرق تحت السريري لدى مرضى الداء السكري على تطور اختلاطات الأوعية الدقيقة.
3. يوصى بإجراء دراسة أكثر شمولاً تتناول تأثير قصور الدرق تحت السريري على **شدة** إصابة الأوعية الدقيقة لدى مرضى الداء السكري
4. يوصى بإجراء دراسة تأثير قصور الدرق تحت السريري على اختلاطات الداء السكري الوعائية الأخرى.

المراجع

1. Zimmet P,Alpirt KG, Shaw J.Global and socital Implicationsof the Diabetic Epidemic. Nature 2001;414:782-784.
2. Shlomo,M. Kentteth S, Henrry M. Williams Textbook of Endocrinology . 12th Edition Chapter 31; Disorder of Carbohydrate and Metaplism. P1371
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care Januray 2012; 33 Suppl 1:S12-15.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care Januray 2012; 33 Suppl 1:S11
5. Bemben DA, Hamm RM, Morgan L, et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. J Fam Pract 1994; 38:583.
6. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7:481.
7. P. Perros, R.J. Mc.Crimmon, G. Shaw, B.M. Frier Frequency of Thyroid Dysfunction in Diabetic Patients: Value of Annual Screening Article first published online: 30 JUL 2009
8. Chubb SA, Davis WA, Inman Z. Prevalence and progression of sub-clinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62:480-6.
9. Nicolas Rodondi, MD, MAS Wendy P. J. den Elzen, MSc Douglas C. Bauer, MD Anne R. Cappola, MD, ScM.Subclinical Hypothyroidism and the Riskof Coronary Heart Disease and Mortality JAMA. 2010;304(12):1365-1374
10. Weiss, Irene A. MD*; Bloomgarden, Noah MD†; Frishman, William H. MD* Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Risk: Recommendations for Treatment © 2011 Lippincott Williams & Wilkins, Inc. November/December 2011 - Volume 19 - Issue 6 - pp 291-299.
11. Yang JK, Liu W, Shi J, Li YB: An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients Diabetes Care. 2010 May;33(5):1018-20. Epub 2010 Feb 11.
12. H Kameda, S Nagai, C Shimizu, H Nomoto, A Hirai, K Kimachi, K Y Cho, A Nakagaki, T Sawada: Study of the relation between subclinical hypothyroidism and diabetic complications, Rotterdam, European Society of Endocrinology The Netherlands 30 April 2011 - 04 May 2011.
13. Bo-Yeon Kim, Chul-Hee Kim, Chan-Hee Jung, Ji-Oh Mok, Kyo-Il Suh and Sung-Koo Kang. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes doi:10.1507/endocri.EJ11_9199 advance publication Sep. 17, 2011
14. G,Brenta.Diabetes and thyroid disorders : British Journal of Diabetes & Vascular Diseas . Agust 2010 10: 172
15. Henry M. Kerioberg.Shlomo Meled. Kenneths. Polonsky P. Reed Larsen. Wiliams Textbook of EndocrinologyEdition12.chapter12. p400
16. Vahab fatourechi,MD. Sub clinical hypothyroidism: an update for primary care physcians myo clin pro, january 2012;84 (1):65-71.
17. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Int Med. 2000;160:526–34. [PubMed]
18. Allan S. Brett, MDHamilton TE et al. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody,or ultrasonographic evidence of thyroiddisease: Implications for the diagnosisof subclinical hypothyroidism. J ClinEndocrinol Metab 2008 Apr; 93:1224..

19. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(9):5483-5488
20. Kratzsch, J, Fiedler, GM, Leichtle, A, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. Clin Chem 2005; 51:1480.
21. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4575-82.
22. Douglas S Ross, MD. David S Cooper, MD. Kathryn A Martin, MD Laboratory assessment of thyroid function . Up To Date 2009 17.1.
23. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2099.
24. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2007; :CD003419.
25. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:1715.
26. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:1533
27. Biondi, B, Klein, I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. Endocrine 2004, 24:1.
28. Gumieniak, O, Perlstein, TS, Hopkins, PN, et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:3455
29. Taddei, S, Caraccio, N, Virdis A. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:3731
30. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K: Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. Endocr J 2005; 52: 89– 94. [PubMed]
31. Cappola AR, Ladenson PW.: Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2438–2444. [PubMed]
32. Catargi, B, Parrot-Roulaud, F, Cochet, C, et al. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. Thyroid 1999; 9:1163.
33. Tieche, M, Lupi, GA, Gutzwiller, F, et al. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary artery disease? Br Heart J 1981; 46:202.
34. Lotz, H, Salabe, GB. Lipoprotein (a) increase associated with thyroid autoimmunity. Eur J Endocrinol 1997; 136:87.
35. Milionis, HJ, Tambaki, AP, Kanioglou, CN, et al. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: A potential antiatherogenic effect. Thyroid 2005; 15:455.
36. V iguerie N, Millet l, Avizou S et al. regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:630-4.
37. Clément K, Viguerie N, Diehn M et al. In vivo regulation of human skeletal muscle gene expression by thyroid hormone. Genome Res2002;12:281-91.

38. rochon C, Tauveron I, Dejax C et al. response of glucose disposal to hyperinsulinemia in hypothyroidism and hyperthyroidism. Clin Sci 2003; 104 :7-15.
39. Handisurya A, Pacini G, Tura A et al . Effects of thyroxine replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 69:963-9.
40. UK prspective diabetic studu (UKPDS) group Intansive Blood Glucose with Sulfunyluria or Insulin compared with Convential Treatment and risk complication in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lanct.1998;352:837-853
41. Lachin JM, Genuth S, Nathan MD.et, al, DCCT/EDIC Research Group. Effect of Glycemic Exposure on the risk of microvascular complication in the Diabetic Control and complication trial- revisted Diabetes. 2008;57: 995-1001.
42. Heilig N, Consppcian LA, et al, Overrexpression of Glucose transportin rate mesangial cell cultured in anormal Glucose miliemimics tha Diadetic Phenotype. J Clin Invest.1995;96:1802-1814.
43. Shoore AC,Tooke JE,Microvascular function and haemodynamic disturbance in diabetes mellitus and its complicationIn: Picub J Williams G eds Text book of Diabetes Vol 1. Oxford, UK: Blakwell Scientific;1997:4301-43.13.
44. Kihara M Schmilzer JD et al.Aminoguanidine effects on nerve blood fluw , vascular preambility, electrophysiology and oxygen freeradicals. Pro Natl AcadSci USA. 1991;88:6017-6111.
45. Kopp JB, Factor VM, Trabsgenic mice with increased plasma level of TGF_Bdevelop progressive renal disease . LAP invest.1996;74:991-1003.
46. Chien S Li S Shyy YJ. Effect of the mechanical forces on signal transduction and gene exopessinin endothelial cells. Hypertention.162-169
47. Walker JD, Vibreti GC, Pathophysilogy of microvasculat diseas : an overview In: Williams G eds Text book of Diabetes Vol 1. Oxford, UK: Blakwell Scientific; 1991:526-533.
48. Muzitani MKern TS Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvacular cells in human and expremental diabetic retinopathy . J Clin Invest.1996;97:2883-28890.
49. Gianni C Dyck PJ. Ultra structural morphometric feuture of human sural nerve endoneurial microvessels .J neuropathol Exp Neorol. 1991: 279-290.
50. Gianni C Dyck PJ. Basement membrane replication and precyte degeneration precede development of Diabetic poly neuropathy and are assosciated with its severity Ann Neorol.1995;37:498-504.
51. Tomnilson DR, Frenyhough P. Role of neurotrophins in Diabetic Neuropathy and Treatment with nerve growth factor. Diabetes .1997;56 (supl 12): S43-S49
52. Engerman DR, KernTS. Progression of Incipient Diabetic Retinopathy during dood Glycemic Control. Diabetes. 198733336:808-812.
53. Roy s , Sala R, Lorenzy M.Overexpression of fibronictin induced by Diabetes or high Glucose Phenomenon with a memory. Prot Natl. Acad Sci USA.1990;78:404-408
54. Diebetese Control and complications TrialResearch Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of long Term Complication in Insulin Depended Diabetes Mellitus.N Engl Med. 1993;329:977-986.
55. Diebetese Control and Complications TrialResearch Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progressiono of Neuropathy . Ann Intern Med. 1995;122:561-568.
56. Writing Team for the Diebetese Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Intensive and Complications Research Groub. Effect of Intensive Therapy on the Microvascular Complication of Type 1 Dieabetes Mellitus. Jama 2002;287:2563-2596.

57. Writing Team for the Diebetese Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Intensive and Complications Research Groub. Sustained Effect of IntensiveTreatment on the Development and Progression of Diabetic Nephropathy; The Epidemiology of Diabetes Intervention and Complication (EDIC) study JAMA 2003;290:2159-2167.
58. Krolewski AS. Warram JH. Ferri MB. Epidemiology of Late Diabetic Complications: a basis of the Development and evaluation for Preventive programs. Endocrinal metab Clin north Am. 1996;25217-2424.
59. Lee AY, Chung SS: Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. FASEB J 13: 23–30, 1999
60. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001; 414:813.
61. Engerman RL, Kern TS, Larson ME: Nerve conduction and aldose reductase inhibition during 5 years of diabetes or galactosaemia in dogs. Diabetologia 37: 141–144, 1994
62. Garay-Sevilla ME, Regalado JC, Malacara JM, et al. Advanced glycosylation end products in skin, serum, saliva and urine and its association with complications of patients with type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol Invest 2005; 28:223.
63. Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I,: Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. J Clin Invest 101: 1142–1147, 1998
64. Geraldes P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. Circ Res 2010; 106:1319.
65. He, Z, King, GL. Protein kinase C beta isoform inhibitors: a new treatment for diabetic cardiovascular disease. Circulation 2004; 6:110.
66. Cai W, Torreggiani M, Zhu L, et al. AGER1 regulates endothelial cell NADPH oxidase-dependent oxidant stress via PKC-delta: implications for vascular disease. Am J Physiol Cell Physiol 2010; 298:C624.
67. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Brownlee M: Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. Proc Natl Acad Sci U S A 97: 12222–12226, 2000
68. Federici M, Menghini R, Mauriello A: Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. Circulation 106: 466–472, 2002
69. Claire E Fraser, MD, PhD ,Donald J D'Amico, MD. Classification and clinical features of diabetic retinopathy. UP to date 2012: 19.3.
70. American Academy of Ophthalmology :Diabetic-Retinopathy-Disease-severity-scale. Clinical Ophthalmology 2007:1(3) 259–265
71. Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004; 350:48.
72. Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. J Clin Invest 1996; 97:2883.
73. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984; 102:527.
74. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes 1997; 46:1829.
75. Harris EL, Sherman SH, Georgopoulos A. Black-white differences in risk of developing retinopathy among individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999; 22:779.
76. Wong TY, Klein R, Islam FM, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. Am J Ophthalmol 2006; 141:446.

77. Kendall C, Wooltorton E. Rosiglitazone (Avandia) and macular edema. CMAJ 2006; 174:623.
78. Standel E, Stiegler H,Microalbumineuria in Randomcohort of recently Diadgnosed tupe 2 Diabetes Millitus. Diabtologia 1993;36:1017-1020.
79. U S. Renal Data System. USDRS 2006 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in tha United State. Bethda ,MD: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes , Degistive, and Kidney Disease.2006.
80. Fioretto P, Steffes MW, Brown DM, Mauer SM. An overview of renal pathology in insulin-dependent diabetes mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. Am J Kidney Dis 1992; 20:549.
81. Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. Kidney Int 2004; 66:2095.
82. Shlomo,M. Kentteth S, Henrry M. Williams Textbook of Endocrinology . 12th Edition Chapter 31; Diabetic Nephropath: P 1492- 1500.
83. Vora Jp, Leese GP, Peter JR. Longitudinal evalution of Renal Functionin non dependet insulin with early nephropathy. J diabetic Complications. 1996;10:88-93.
84. Mogensen SE, KeanaWF,et al. Prevention of Diabetic Renal Disease with Special reference to micro Albuminuria. Lancet;1995;463:1080-1084
85. Murr S, Steffes M, Ellis E. Structure Functional Relanships in Diabetic Nephropathy. J Clin Invest. 1994;74.
86. Mogens S, ECristins SK, et al.Tha Stages of Diabetic Renal Disease; with emphasis in the early stage incipient Diabetic Nephropathy .Diabetes . 1983; 32:64-72.
87. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2007; 49(2 Suppl 2):S12.
88. . Standel E, Stiegler H,Microalbumineuria in Randomcohort of recently Diadgnosed tupe 2 Diabetes Millitus. Diabtologia 1993;36:1017-1020.
89. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens 1993; 11:309.
90. Stienke JM, Sainako AR, Kramer MS. Regression of Microalbuminuriain Type 1 Diabetes. N Engl J Med.2003; 843:2285-2299.
91. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2005; 54:2983.
92. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, et al. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. Kidney Int 2010; 77:57.
93. MacIsaac RJ, Panagiotopoulos S, McNeil KJ, et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? Diabetes Care 2006; 29:1560.
94. Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. Kidney Int 2004; 66:2095.
95. Kohler KA, McClellan WM, Ziemer DC, et al. Risk factors for microalbuminuria in black americans with newly diagnosed type 2 diabetes. Am J Kidney Dis 2000; 36:903.
96. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). Am J Kidney Dis 2004; 44:792.
97. Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, et al. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. JAMA 2006; 296:421.
98. Finne P, Reunanen A, Stenman S, et al. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. JAMA 2005; 294:1782.
99. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy--an 8-year prospective study. Kidney Int 1992; 41:822.
100. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? Diabetes 1990; 39:761.
101. Morales E, Valero MA, León M, et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. Am J Kidney Dis 2003; 41:319.

102. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. Int J Obes (Lond) 2005; 29:1115.
103. Hofer SE, Rosenbauer J, Grulich-Henn J, et al. Smoking and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. J Pediatr 2009; 154:20.
104. Chase HP, Garg SK, Marshall G, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. JAMA 1991; 265:614.
105. Biesenbach G, Zazgornik J. Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. Diabetes Care 1996; 19:625
106. Ahmed SB, Hovind P, Parving HH, et al. Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. Diabetes Care 2005; 28:198.
107. **رجاء أبو علام** مناهج البحث العلمي (2004، ص 174)
108. H Kameda, S Nagai, C Shimizu. Study of the relation between subclinical hypothyroidism and diabetic complications. European Society of Endocrinology. April 2011:26 P393
109. Yang JK, Liu W, Shi J, Li YB.An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2010 May;33(5):1018-
110. Kim BY, Kim CH, Jung CH, Mok JO, Suh KI, Kang SK. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes.Endocr J.2011;58(12):1065-70.
111. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Lu RA,. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. . Epub 2007 Oct 17.