



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية وفعالية المرض عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في أمراض الجهاز الحركي

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. نورا ملوحي

بإشراف

الأستاذ الدكتورة ميسون قدسي

2023 م

قرار الحكم مع توقيع اللجنة

إهداء

إلى من أطلب منه نجمتين فيعود حاملاً السماء ...

إلى من رأيت انعكاس نجاحي وفرحي بريقاً في عينيه ...
أبي

إلى من حاكت سعادتي بخيوط منسوجة من قلبها ...

إلى من علمتني أن الحياة حب وأن الحب عطاء ...
أمي

إلى من تقاسمنا الحياة بخلوها ومرّها ...

إلى قوتي التي لا تنكسر وملجأّي الآمن ...
إخوتي

إلى عصفير عائلتنا وروحها ... سكاكر حياتي ...
أولاد أختي مارتن وماريسا

إلى من هونوا عليّ عناء الطريق وعشت معهم أجمل الذكريات ...
أصدقائي

إلى رفيق دربي وعمري ... إلى نجم سمائي ...

إلى من شاركني أحلامي وكان السند الذي لا يميل ...
سلوم

إلى من كانوا خير طبيب وخير معلم ...

إلى قدوتي الأولى في المهنة ...
أساتذتي الكرام

وأخص بالشكر أساتذتي المعطاءة الدكتورة ميسون قدسي الداعم الأكبر في إنجاز هذا البحث

فهرس المحتويات

9	المُلخَص
10	القسم التمهيدي
	القسم النظري
17	الفصل الأول: الذئبة الحمامية الجهازية
17	1-1 - مقدّمة
18	1-2 - وبائيات الذئبة الحمامية الجهازية
18	1-3 - الفيزيولوجيا المرضية
23	1-4 - التظاهرات السريرية
28	1-5 - التشخيص
31	1-6 - فعالية الذئبة الحمامية الجهازية
33	1-7 - علاج الذئبة الحمامية الجهازية
35	الفصل الثاني: المتلازمة الاستقلابية
35	2-1 - مقدّمة
36	2-2 - تعريف المتلازمة الاستقلابية
37	2-3 - وبائيات المتلازمة الاستقلابية
38	2-4 - عوامل الخطورة
38	2-5 - الفيزيولوجيا المرضية
42	2-6 - علاج المتلازمة الاستقلابية
48	الفصل الثالث: العلاقة بين الذئبة الحمامية الجهازية والمتلازمة الاستقلابية
48	3-1 - وبائيات
48	3-2 - الآليات المرضية المشتركة
50	3-3 - تأثير المتلازمة الاستقلابية على الذئبة الحمامية الجهازية
52	3-4 - علاقة المتلازمة الاستقلابية بفعالية الذئبة الحمامية الجهازية

53	القسم العملي
53	1- خلفية البحث وأهميته
54	2- هدف البحث
54	3- مناهج البحث وأدواته
58	4- النتائج
74	5- المناقشة
79	6- الخلاصة
79	7- المحدّات
80	8- التوصيات
81	المراجع
89	الملاحق
91	Abstract

قائمة الجداول

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصفحة
1	تصنيف ACR للمتلازمات العصبية النفسية في SLE	26
2	معايير ومجالات EULAR/ACR السريرية ل SLE	29
3	معايير ومجالات EULAR/ACR المناعية ل SLE	29
4	الأضداد الذاتية ودلالاتها السريرية في SLE	31
5	مشعر فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI)	32
6	التعاريف الأربعة العالمية للمتلازمة الاستقلابية	36
7	الأهداف العلاجية للمتلازمة الاستقلابية	43
8	توزّع المرضى في عينة البحث حسب الجنس	58
9	المظاهر السريرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث	60
10	الخصائص العلاجية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث	61
11	خصائص مكونات المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى البحث	63
12	توزّع المرضى في عينة البحث تبعاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	64
13	توزّع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث وفقاً ل SLEDAI	65
14	مقارنة عمر مرضى SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	66
15	مقارنة عمر مرضى SLE عند التشخيص وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	67
16	مقارنة متوسط مدة المرض وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	68
17	توزّع المظاهر السريرية ل SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	69
18	مقارنة الخصائص العلاجية وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	71
19	مقارنة خصائص مكونات المتلازمة الاستقلابية	72
20	مقارنة فعالية SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	73

قائمة الأشكال والرسوم البيانية

رقم الشكل	محتوى الشكل	رقم الصفحة
1	الفيزيولوجيا المرضية للذئبة الحمامية الجهازية	19
2	الآليات المرضية الرئيسية للمتلازمة الاستقلابية	39
3	الآلية المرضية المشتركة بين SLE والمتلازمة الاستقلابية	49
4	توزع المرضى في عينة البحث حسب الجنس	58
5	توزع المرضى في عينة البحث حسب العمر	59
6	المظاهر السريرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث	60
7	الخصائص العلاجية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث	61
8	توزع المرضى في عينة البحث تبعاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	64
9	توزع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث وفقاً لـ SLEDAI	65
10	مقارنة عمر مرضى SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	66
11	مقارنة عمر مرضى SLE عند التشخيص وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	67
12	مقارنة متوسط مدة المرض وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	68
13	توزع المظاهر السريرية لـ SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	70
14	مقارنة الخصائص العلاجية وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	71
15	مقارنة فعالية SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية	73

قائمة الاختصارات

ACEi	Angiotensin converting enzyme inhibitors	مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين
ACR	The American College of Rheumatology	الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم
ANAs	Antinuclear Antibodies	أضداد النوى
ARBs	Angiotensin receptor blockers	مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين
ATP III	Adult Treatment Panel III	الاجتماع الثالث للجنة علاج البالغين
BMI	Body Mass Index	مشر كتلة الجسم
CBC	Complete Blood Count	تعداد الدم الكامل
CMV	Cytomegalovirus	الفيروس المضخم للخلايا
CRP	C-reactive protein	البروتين الارتكاسي C
DNA	Deoxyribonucleic Acid	الحمض النووي
dsDNA	double-stranded DNA	أضداد الحمض النووي المزدوج
EBV	Epstein-Barr virus	فيروس إبتشتاين بار
EGIR	European Group for the study of Insulin Resistance	المجموعة الأوروبية لدراسة مقاومة الأنسولين
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	معدل تنفّل كريات الدم الحمراء
EULAR	European League Against Rheumatism	الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم
HcQ	Hydroxychloroquine	هيدروكسي كلوروكين
HDL	High-density lipoprotein	البروتين الشحمي عالي الوزن الجزيئي
HLAs	human leukocyte antigens	مستضد كريات الدم البيضاء البشرية
IDF	International Diabetes Federation	الاتحاد العالمي للداء السكري
IFN- α	Interferon- α	انترفيرون ألفا
LDL	Low-density lipoprotein	البروتين الشحمي منخفض الوزن الجزيئي
NCEP	National Cholesterol Education Program	البرنامج الوطني التعليمي للكولسترول
SLE	systemic lupus erythematosus	الذئبة الحمامية الجهازية
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index	مشر فعالية المرض في الذئبة الحمامية
TG	Triglycerides	الشحوم الثلاثية
TNF-α	tumor necrosis factor	العامل المنخر للورم
WHO	World Health Organization	منظمة الصحة العالمية

الملخص

الخلفية: الذئبة الحمامية الجهازية مرض مناعي ذاتي يتميز بطيف واسع من التظاهرات السريرية التي تؤثر على جميع الأعضاء. قد يشكل العلاج والوقاية من المتلازمة الاستقلابية المفتاح لتحسين سير الذئبة الحمامية الجهازية.

الهدف: دراسة العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية وفعالية المرض عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية، وارتباطها بالعوامل السريرية والديموغرافية.

المواد والطرائق: دراسة مقطعية مستعرضة، أُجريت في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق، سوريا ما بين تشرين الثاني 2021 وتشرين الثاني 2022. شملت الدراسة 70 مريض ذئبة حمامية جهازية، قُسموا إلى مجموعتين وفقاً لوجود أو عدم وجود متلازمة استقلابية. تم تقييم مشعر فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI) في كل مجموعة، وتمت مقارنتهما من حيث معايير المرض المختلفة.

النتائج: من بين 70 مريضاً كان 65 من الإناث بنسبة 92.9%، بلغ متوسط أعمار المرضى 32.19 ± 7.15 سنة، وكان متوسط مدة المرض 4.4 ± 2.96 سنة. وُجدت المتلازمة الاستقلابية لدى 32 مريضاً بنسبة 45.7%، ترافقت المتلازمة الاستقلابية مع زيادة مشعر فعالية المرض لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية (P=0.025). كان المرضى مع وجود المتلازمة الاستقلابية بعمر أكبر، وعمر متأخر عند التشخيص، ومدة مرض أطول (P<0.05)، مع تواتر أعلى لإصابة الكلية (P=0.012)، وإعطاء سيكلوفوسفاميد (P=0.042).

الخلاصة: تتوافق المتلازمة الاستقلابية في الذئبة الحمامية الجهازية مع زيادة فعالية المرض، والعمر، ومدة المرض، وإصابة الكلية.

كلمات مفتاحية: الذئبة الحمامية الجهازية، المتلازمة الاستقلابية، SLEDAI

القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة:

الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) (Systemic Lupus Erythematosus) هي مرض مناعي ذاتي متعدد الأجهزة، يصيب النساء أكثر خاصة في سن النشاط التناسلي^[1]. يتصف سير المرض بفترات من الهجوع والفعالية، وعلى الرغم من أن الآلية المرضية غير مفهومة بشكل كامل إلا أن هناك عوامل عديدة وراثية وبيئية ومناعية تتدخل في حدوث الاضطراب المناعي^[2]. كما تتميز الذئبة الحمامية الجهازية بطيف واسع من التظاهرات السريرية التي تؤثر على جميع الأعضاء والأنسجة تقريباً^[3].

المتلازمة الاستقلابية هي عبارة عن مجموعة من الاضطرابات التي تشمل مقاومة الأنسولين، والبدانة الجذعية، واضطرابات الشحوم، وارتفاع التوتر الشرياني، تتشارك فيما بينها بالسبل والآليات المرضية وبعض الوسائط الداخلية. أظهرت الدراسات خطر تطور الداء السكري والحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية^[4].

تسبب المتلازمة الاستقلابية حالة من الالتهاب المزمن نتيجة تحرر الأديوكينات من الخلايا الشحمية^[5]، أهمها العامل المنخر للورم ($\text{TNF-}\alpha$) (tumor necrosis factor)، والبروتين الارتكاسي C (C Reactive Protein) (CRP)، والانتروكينات 1، 6 (IL-1, IL-6)، و Interleukin-6^[6]. في الوقت نفسه يرتبط العديد من هذه الأديوكينات بفعالية المرض عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية، لذلك يعتقد أن للأديوكينات دوراً مهماً في تطور المتلازمة الاستقلابية وعلاقتها بفعالية SLE^[7].

وبسبب انتشار المتلازمة الاستقلابية بشكل هام عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية (16%-

41%)^[8]، ركزت الأبحاث على مقارنة العلاقة بين وجودها وفعالية المرض.

ثانياً: مشكلة البحث:

وجد عدد من الدراسات أن للمتلازمة الاستقلابية عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية تأثيراً هاماً على فعالية المرض وأذية الأعضاء [9]، لكن ما تزال هذه الأبحاث قليلة فمن غير الواضح حتى الآن فيما إذا كانت فعالية الذئبة الحمامية الجهازية عامل خطر لتطور المتلازمة الاستقلابية أو العكس [10].

ثالثاً: تساؤلات البحث:

هل يوجد علاقة بين المتلازمة الاستقلابية وفعالية المرض عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية؟ وهل تزداد شدة فعالية المرض بوجود المتلازمة الاستقلابية عند هؤلاء المرضى؟

رابعاً: فرضيات البحث:

نتوقع وجود علاقة بين المتلازمة الاستقلابية وفعالية المرض عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية.

خامساً: هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة العلاقة بين وجود المتلازمة الاستقلابية وفعالية المرض عند عينة من المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية المراجعين لمستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق.

سادساً: أهمية البحث:

تعكس فعالية المرض المظاهر المناعية والالتهابية لإصابة الأعضاء عند مرضى SLE في نقطة زمنية محددة. يظهر البحث العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية وفعالية المرض، وبالتالي قد يكون لتقييم وعلاج المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها عند مرضى SLE دورٌ في الحد من فعالية المرض وسيره في المستقبل، بالإضافة إلى الوقاية من الاختلاطات القلبية الوعائية.

سابعاً: مبررات البحث:

على الرغم من شيوع الذئبة الحمامية الجهازية والمتلازمة الاستقلابية في سوريا، إلا أنه لا توجد دراسات تظهر الترافق بينهما وعلاقة المتلازمة الاستقلابية بفعالية SLE.

ثامناً: الدراسات المرجعية:

سنقارن هذه الدراسة مع أربع دراسات وهي:

1. دراسة (Hamman et al) [11] :

وهي دراسة مقطعية مستعرضة أجريت في مصر عام 2018. شملت الدراسة 74 مريض ذئبة حمامية جهازية، وكانت نسبة المرضى الذين لديهم متلازمة استقلابية 45.9%، مرضى SLE الذين لديهم متلازمة استقلابية كانوا بعمر أكبر مع عمر متأخر عند التشخيص، مشعر فعالية المرض SLEDAI كان أعلى بشكل ملحوظ عند هؤلاء المرضى، كما وجدت الدراسة أن الإصابة العصبية النفسية واستخدام السيكلوفوسفاميد أعلى عند مرضى المتلازمة الاستقلابية دون وجود فرق مهم في الإصابة الكلوية أو استخدام الستيرويدات القشرية.

2. دراسة (Medeiros et al) [10] :

وهي دراسة مقطعية مستعرضة/حالة شاهد أجريت في البرازيل عام 2016. شملت الدراسة 146 مريض ذئبة حمامية جهازية و101 شاهد. بالنسبة لمرضى SLE كانت نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية بينهم 45.2% وترافقت مع عمر أكبر وزيادة شدة فعالية المرض بالإضافة إلى تواتر أعلى لإصابة الكلية مقارنة بمرضى SLE دون وجود متلازمة استقلابية.

3. دراسة (Apostolopoulos et al) [12] :

وهي دراسة حشدية مستقبلية أُجريت في استراليا عام 2020. ضمت الدراسة 116 مريض ذئبة حمامية جهازية تمت متابعتهم لمدة وسطية ست سنوات، كانت نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية 29%. لوحظ وجود علاقة بين المتلازمة الاستقلابية وأذية الأعضاء دون ترافق هام مع فعالية المرض أو استخدام الستيروئيدات القشرية.

4. دراسة (Jin LR et al) [13] :

وهي دراسة مقطعية مستعرضة أُجريت في الصين عام 2020. ضمت الدراسة 1238 مريض ذئبة حمامية جهازية، وكانت نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية 27.14%. أظهرت الدراسة أن المتلازمة الاستقلابية أشيع عند المرضى المزارعين، والمتزوجين، وذوي المستوى التعليمي المنخفض، كما لوحظ زيادة بفعالية SLE، والإصابة الكلوية، والتهاب المفاصل لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية.

تاسعاً: مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: مقطعية مستعرضة (cross sectional study)

مكان الدراسة: مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي بدمشق.

زمان ومدة الدراسة: لمدة سنة من تاريخ موافقة جامعة دمشق على البحث، حتى لو لم يكتمل حجم العينة و سيكون ذلك من محددات الدراسة.

أُجريت الدراسة على مرضى الذئبة الحمامية الجهازية المُشخَّصين وفقاً لمعايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) (European League Against Rheumatism) والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) (American College of Rheumatology) لعام 2019 [14] ،

حيث تم جمع البيانات عن طريق ملء استمارة خاصة لكل مريض بعد تلقي المعلومات الكافية وأخذ الموافقة المستنيرة.

بعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد، شُخص وجود المتلازمة الاستقلابية اعتماداً على معايير البرنامج الوطني للتقفي للكولسترول عام 2005 ^[15] (National Cholesterol (NCEP\ ATPIII) Education Program\ Adult Treatment Panel III) وذلك عن طريق:

- سحب دم وريدي لجميع المرضى صباحاً بعد صيام 12 ساعة وإجراء تحاليل (الكولسترول، والدهون ثلاثية، والبروتين الشحمي عالي الوزن الجزيئي، وسكر الدم).
- قياس الضغط الشرياني الانقباضي والانقباضي بعد راحة لمدة 5 دقائق.
- قياس محيط الخصر أثناء الوقوف بمستوى الشوك الحرقفي حول البطن دون الضغط على الجلد وذلك في نهاية زفير طبيعي.
- قياس الوزن والطول وحساب مؤشر كتلة الجسم (BMI) (Body Mass Index) بتقسيم الوزن على مربع الطول (كغ/ متر مربع).

وبناء على ذلك قُسم المرضى إلى مجموعتين:

مجموعة أولى: مرضى ذئبة حمامية جهازية مع وجود متلازمة استقلابية

مجموعة ثانية: مرضى ذئبة حمامية جهازية دون وجود متلازمة استقلابية

تمّ تقييم كل المرضى وفحصهم بشكل كامل مع تقييم فعالية الذئبة الحمامية الجهازية عند مجموعتي المرضى حسب مؤشر SLEDAI ^[16] (مؤشر عالمي يقيس فعالية المرض خلال الأيام العشرة السابقة، ويستند إلى وجود 24 متغيّر سريري ومخبري) بعد إجراء التحاليل المخبرية اللازمة لحسابه (تعداد الدم الكامل، وفحص بول وراسب، والبروتين في جمع بول 24 ساعة، وعيار المتممة (C3-C4)، وأضداد الحمض النووي (Anti-dsDNA).

قُسمت كلتا المجموعتين حسب شدة الفعالية إلى ثلاثة أذرع (هجوم أو فعالية خفيفة- وفعالية متوسطة- وفعالية شديدة).

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودرستها إحصائياً عبر برنامج SPSS واستخلاص النتائج ومقارنتها مع نتائج دراسات عالمية مشابهة.

عاشراً: مكونات البحث:

يتكون البحث من جزأين:

الجزء الأول: القسم النظري ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول:

- **الفصل الأول، الذئبة الحمامية الجهازية:** ويتحدث عن تعريف المرض ووبائياته- الآلية المرضية- التظاهرات السريرية- معايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) لتصنيف الذئبة الحمامية الجهازية لعام 2019- مشعر قياس فعالية الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI)- العلاج.
- **الفصل الثاني، المتلازمة الاستقلابية:** ويتحدث عن تعريف المرض ووبائياته- التعاريف الأربعة العالمية للمتلازمة الاستقلابية- الآلية المرضية- عوامل الخطورة- العلاج.
- **الفصل الثالث، العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية والذئبة الحمامية الجهازية:** ويتحدث عن الوبائيات- الآليات المرضية المشتركة- تأثير المتلازمة الاستقلابية على الذئبة الحمامية الجهازية وفعالية المرض.

الجزء الثاني: القسم العملي وهو الإطار العملي للدراسة والطرائق التي اتُبعت خلال مدة الدراسة للوصول إلى نتائج البحث، ويتكون من:

خلفية البحث وأهميته- هدف البحث- مناهج البحث وأدواته (حجم العينة والدراسة المتبعة، معايير الاشتغال والاستبعاد، طريقة العمل، نموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث)- عرض النتائج الإحصائية والوصول إلى نتائج دراستنا- مناقشة النتائج ومقارنتها بنتائج الدراسات العالمية المشابهة- الحديث عن محددات الدراسة والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

القسم النظري

الفصل الأول: الذئبة الحمامية الجهازية

1-1- مقدمة:

الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) هي مرض مناعي ذاتي متعدد الأجهزة، يصيب النساء أكثر خاصة في سن النشاط التناسلي^[1]. يتصف سير المرض بفترات من الهجوع والفعالية، وعلى الرغم من أن الآلية المرضية غير مفهومة بشكل كامل إلا أن هناك عوامل عديدة وراثية وبيئية ومناعية تتدخل في حدوث الاضطراب المناعي، حيث تؤدي إلى إنتاج مفرط للأضداد الذاتية واضطراب تنظيم السيتوكينات ما يقود إلى أذية الأنسجة والأعضاء^[2].

تتميز الذئبة الحمامية الجهازية بطيف واسع من التظاهرات السريرية المتغيرة غير المتطابقة التي تؤثر على جميع الأعضاء والأنسجة تقريباً، وقد تؤدي إلى تظاهرات خطيرة مهددة للأعضاء والحياة^[3].

يتم تشخيص SLE بناء على الموجودات السريرية والمخبرية، وتعد معايير التصنيف التي وضعتها الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) هي المعايير الأكثر دقة واستخداماً حالياً^[14].

يعيش مرضى SLE خلال فترات فعالية المرض نوعية حياة سيئة، لذلك يهدف العلاج إلى تحقيق الهدأة أو الحفاظ على فعالية منخفضة للمرض فضلاً عن الوقاية من حدوث الهجمات^[17].

1-2- وبائيات الذئبة الحمامية الجهازية:

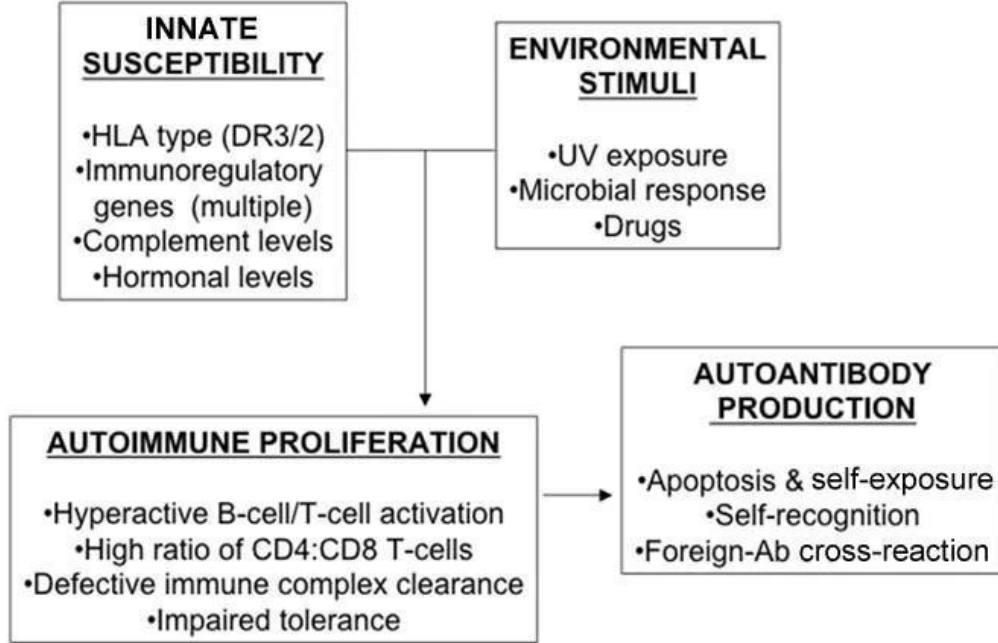
يختلف معدّل حدوث وانتشار SLE عالمياً وفقاً للموقع الجغرافي، والتعرض البيئي، والخصائص الديموغرافية للمرضى بما في ذلك العرق والجنس والعمر. يُقدّر معدّل الحدوث الحالي نحو 5.14 لكل 100 ألف من السكّان سنوياً، وتأتي الولايات المتحدة الأمريكية وبولندا في مقدّمة الدول الأكثر حدوثاً. في حين يُقدّر معدّل الانتشار نحو 43.7 لكل 100 ألف من السكّان [18].

يختلف تواتر SLE باختلاف العرق والإثنية، حيث وُجِدَت معدّلات انتشار أعلى لدى السود واللاتينيين، كما لوحِظ أن انتشار SLE أعلى لدى النساء السود والآسيويات مقارنة بالبيض [19].

تحدث أكثر من 90% من حالات SLE عند النساء في سن الإنجاب، عادة في العشرينات والثلاثينات من العمر، مع تشخيص 20% من جميع الحالات خلال العقدين الأولين من العمر. تبلغ نسبة إصابة الإناث إلى الذكور 9 : 1، يترافق استخدام الهرمونات الخارجية بظهور الذئبة والهجمات مما يشير إلى دور العوامل الهرمونية في الآلية المرضية [20].

1-3- الفيزيولوجيا المرضية:

الذئبة الحمامية الجهازية مرض مناعي ذاتي متعدد الأجهزة. على الرغم من أن الآلية المرضية غير مفهومة بشكل كامل إلا أن هناك عوامل عديدة وراثية وبيئية ومناعية وهرمونية تتدخل في حدوث الاضطراب المناعي، حيث تؤدي إلى إنتاج مفرط للأضداد الذاتية واضطراب تنظيم السيتوكينات ما يقود إلى أذية الأنسجة والأعضاء [2]. يحدث عدد من الاضطرابات المناعية الفطرية والمكتسبة في SLE (الشكل 1).



الشكل (1): مخطط يُمثّل الفيزيولوجيا المرضية للذئبة الحمامية الجهازية [1]

1-3-1- الآليات المُرجَّحة:

من المهم ملاحظة أن الأضداد قد تكون موجودة لسنوات عديدة قبل ظهور الأعراض الأولى لـ SLE. تتضمن إحدى الآليات المقترحة منذ فترة طويلة لتطور الأضداد الذاتية خللاً في موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) يُسبب زيادة في موت الخلايا واضطراباً في التحمّل المناعي. تُؤدّي إعادة توزيع المستضدات الخلوية أثناء النخر/الموت الخلوي المبرمج إلى عرض المستضدات البلازمية والنوعية على سطح الخلايا في شكل جسيمات نووية (نيوكليوزومات) (nucleosomes). بعد ذلك، تبدأ اللمفاويات غير المنتظمة في استهداف المستضدات داخل الخلوية المحمية بشكل طبيعي. تسمح الإزالة المعيبة لحطام الموت الخلوي المبرمج باستمرار إنتاج المستضد والمعدّات المناعية [1].

لطالما كان هناك اعتقاد بأن الخلايا التائية تلعب دوراً رئيسياً في الآلية المرضية لـ SLE، وتُظهر الخلايا التائية من مرضى الذئبة عيوباً في كل من وظيفة الإشارة والاستجابة. تُفرز هذه الخلايا كمية أقل من الإنترلوكين-2، ويبدو أن أحد عيوب إرسال الإشارة مرتبط بزيادة تدفق الكالسيوم، ربما بسبب التغييرات في الوحدات الفرعية للإشارة CD3. يبدو أن العناصر التالية تتأثر سلباً في الخلايا التائية لدى مرضى SLE: فعالية المستجيب مثل السُميّة الخلوية CD8، والخلايا التائية التنظيمية، والخلايا البائية المساعدة، والهجرة، والالتصاق [1].

مع ذلك، لا تزال الطريقة التي يساهم بها كل من هذه العيوب في المتلازمة السريرية الدقيقة غير معروفة. يتم حالياً استكشاف هذه الشذوذات في الخلايا التائية كأهداف للعلاج، كما يتضح من الموافقة الأخيرة لـ belimumab، والذي يستهدف مسار الإشارات المحفزة للخلايا للمفاوية البائية [1].

يتم التوسط في عدد من المظاهر السريرية لـ SLE عن طريق المعقدات المناعية الدورانية والتي تتشكل مع مستضدات في أنسجة مختلفة. أو عن طريق التأثيرات المباشرة للأضداد على مكونات سطح الخلية. تتشكل المعقدات المناعية في الأوعية الدموية الدقيقة، مما يؤدي إلى تفعيل المتممة والالتهاب، فضلاً عن ترسب معقدات الضد - المستضد على الأغشية القاعدية للجلد والكلية. في المرض الفعّال، يتم تأكيد هذه الحديثة من خلال إظهار معقدات من المستضدات النووية مثل الحمض النووي (DNA)، والغلوبولينات المناعية، وبروتينات المتممة في هذه المواقع [2].

تم العثور على الأضداد النووية (ANAs) (Antinuclear Antibodies) المصلية تقريباً في جميع الأفراد المصابين بالذئبة الفعّالة. تعتبر أضداد الحمض النووي المزدوج (double-stranded DNA) (dsDNA) نوعيّة نسبياً لتشخيص SLE. من غير الواضح ما إذا كان هناك تفعيل للخلية البائية متعددة النسيلة أو استجابة لمستضدات محددة، ولكن التشريح المرضي يشمل الخلايا البائية، والخلايا التائية، والخلايا المتغصنة.

تتناقص الخلايا التائية السامة للخلايا والخلايا التائية الكابتة، وتضطرب فعالية اصطناع الخلايا التائية الحالة للخلايا متعددة النسيلة. تزداد الخلايا التائية المساعدة ($CD4^+$). تشير التقارير التي تقترح الأدوار المهمة للإنترفيرون ألفا، وعوامل النسخ، وتغيرات الإشارة أيضاً إلى دور مركزي للعدلات [22].

1-3-2- دور الوراثة:

هناك عنصر وراثي واضح في SLE، حيث يبلغ خطر إصابة الأقارب 8 أضعاف إلى 29 ضعفاً مقارنة بعموم السكان وزيادة 10 أضعاف في تواتر المرض لدى التوائم المتطابقة. فضلاً عن ذلك، هناك معدل تواتر 24-56% في التوائم أحادية الزيجوت، مقارنة مع 2-5% في التوائم ثنائية الزيجوت [23].

على الرغم من تورط بعض الجينات المفردة في لعب دور مسبب في SLE، تشير الدراسات إلى مشاركة عدد كبير من الجينات في نمط وراثي من النوع متعدد العوامل في معظم المرضى [24]. حدّدت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم أكثر من 60 موقعاً لخطر الإصابة ب SLE عبر السكان، مع مشاركة معظم المخاطر الجينية عبر الحدود والأعراق [25].

تشارك العديد من المواقع ذات الارتباط القوي مع SLE في الجهاز المناعي والأنظمة البيولوجية ذات الصلة. تتراقق الجينات المرتبطة سابقاً بأمراض المناعة الذاتية الأخرى مع SLE (على سبيل المثال، PTPN22 والداء السكري، STAT4 والتهاب المفاصل الروماتويدي) [23].

ترتبط العديد من الجينات المتعلقة بوظيفة وإشارات الخلايا التائية ب SLE، كذلك جينات معالجة المعقدات المناعية والمناعة الفطرية، بما في ذلك العديد من جينات المتممة. كما تكشف دراسات مستضدات الكريات البيض البشرية (HLAs) أن HLA-A1، و HLA-B8، و HLA-DR3 أكثر شيوعاً في الأشخاص المصابين بالذئبة مقارنة بعمامة السكان [26].

1-3-3- المُسَبِّبات الخمجية:

يتورط عدد من الانتانات الفيروسية في حدوث SLE والآلية المرجحة هي التشابه الجزيئي، حيث يتم إنتاج أضداد لمناطق البروتين المتماثلة مع المستضدات النووية. وُجِدَ أن أضداد فيروس إبشتاين بار (EBV) (Epstein-Barr virus) أعلى بشكل ملحوظ عند مرضى SLE مقارنة مع أقرانهم من عامة السكان [20]. لا تكون الخلايا البائية معيبة في البداية، وإنما يحدث خلل في الخلايا التائية مما يؤدي إلى فشل التنظيم المناعي الطبيعي لاستجابة الخلايا البائية [21].

يعد الفيروس المضخم للخلايا (CMV) (Cytomegalovirus)، ولفاح فيروس التهاب الكبد B، والبارفوفايروس (Parvovirus B19) من الانتانات المرجح تورطها أيضاً في تطوّر SLE [20].

1-3-4- المُسَبِّبات البيئية:

أظهرت الدراسات دور العوامل البيئية المحتمل في حدوث SLE وأهمّها:

- غبار السيليكا المُثَمَّم بمساهمته في تحريض الموت الخلوي وتحريض المستضدات داخل الخلوية، فضلاً عن زيادة نشاط السيتوكينات والخلايا التائية النازمة، إن التعرّض للسيليكا يترافق مع مستويات أعلى من الأضداد الذاتية والمعقدات المناعية [20].
- التدخين والتعرّض لمكوناته السامة كالنيكوتين، والجذور الحرة، وأحادي أكسيد الكربون يؤدي إلى أذية مباشرة للبروتينات الداخلية والحمض النووي (DNA)، وبالتالي حدوث طفرات جينية تُحرّض المناعة الذاتية وتزيد إنتاج السيتوكينات [20].
- يشارك الفيتامين دال في كل من المناعة الفطرية والمكتسبة، ويتورّط نقصه في المناعة الذاتية وتطوّر الأمراض الروماتزمية، بما في ذلك الذئبة الحمامية الجهازية [27].

- يقود التعرض للأشعة فوق البنفسجية إلى إنقاص تصفية نواتج الموت الخلوي المبرمج، وتحريض اضطراب تنظيم السيتوكينات كالإنترفيرون ألفا ($\text{IFN-}\alpha$) ($\text{Interferon-}\alpha$)، العامل المنخر للورم ($\text{TNF-}\alpha$)، والانتروكينات 1،6 (IL-1 , IL-6). للإنترفيرونات دور في تطور الآفات الالتهابية الجلدية المحرّضة بالأشعة فوق البنفسجية لدى مرضى SLE [20].
- استخدام الاستروجين لدى النساء بعد سن اليأس يزيد من خطر الإصابة ب SLE، يمكن أن تظهر الذئبة للمرة الأولى في الحمل أو تحدث هجمات خلاله، كما تترافق الرضاعة الطبيعية بانخفاض خطر الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية [20].

4-1- التظاهرات السريرية:

تختلف التظاهرات السريرية بين مرضى الذئبة الحمامية الجهازية، وقد تتراوح بين إصابة خفيفة في الجلد والمفاصل إلى إصابة أعضاء مُهدّدة للحياة [28]. ينبغي أن يدفع التظاهر الكلاسيكي لثالث الحمى، والألم المفصلي، والطفح الجلدي لدى أنثى في سن النشاط التناسلي إلى إجراء الاستقصاءات لتشخيص SLE [29]. قد يتظاهر المرض بأي من المظاهر التالية:

- عضلية هيكلية
- جلدية مخاطية
- كلوية
- عصبية نفسية
- رئوية
- قلبية
- هضمية
- دموية

وتعد الأعراض البنيوية (الحمى، والتعب، ونقص الوزن) هي التظاهرات الأكثر شيوعاً في الحالات الجديدة أو هجمات SLE المتكررة.

1-4-1- المظاهر العضلية الهيكلية:

يُعد الألم المفصلي والتهاب المفاصل من المظاهر الشائعة جداً عند مرضى SLE، يشاهد عند حوالي 90% من المرضى في مرحلة ما من المرض. يصيب خاصة المفاصل الصغيرة في اليدين، والمعصمين، والركبتين ويكون عادة متناظر وعديد المفاصل [28].

نادراً ما يكون اعتلال المفاصل في SLE تآكلياً أو مُشوِّهاً. تشوّهات اليد المميزة هي تشوّهات عنق البجعة التي تنتج عن التهاب الغشاء الزليلي المتكرر والتهاب محفظة المفصل، والأوتار، والأربطة. عادة ما تكون هذه التشوهات قابلة للرد وغير تآكلية.

هناك زيادة في انتشار النخر اللاوعائي لدى مرضى SLE مقارنة بالأفراد الأصحاء، قد يكون بسبب الآلية المرضية ل SLE أو الاستخدام المرافق للستيروئيدات القشرية. الموقع الأكثر إصابة هو رأس عظم الفخذ [30].

1-4-2- المظاهر الجلدية:

التظاهرات الجلدية شائعة جداً عند مرضى SLE، وتُصنّف إلى تظاهرات نوعية وأخرى غير نوعية للذئبة. تتضمن التظاهرات النوعية: الذئبة الحمامية الجلدية الحادة، والذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادة، والذئبة الحمامية الجهازية المزمنة [31].

تتميّز الإصابة الحادة بطفح جلدي مميز (طفح الفراشة) الذي يتظاهر بشكل حمامي فوق الخدين وجسر الأنف ويعف عن الطيات الأنفية الشفوية، يستمر من أيام إلى أسابيع ويكون حاكاً أحياناً، يترافق مع فعالية المرض [28].

تظهر الإصابة تحت الحادة بشكل آفة حلقيّة أو صدفيّة الشكل مع حواف متقشرة، تحدث غالباً على الأطراف أو الجذع في المناطق المُعرّضة للشمس وتزول دون ندبات [28].

الدّآب القرصي هو الشكل الأشيع للذئبة الجلدية المزمنة. يُعدّ موضعاً إذا اقتصر ظهوره على الرأس والعنق، ومعتمماً في حال امتدّت الإصابة تحت العنق، يترك مكانه تندّباً [31].

1-4-3- المظاهر الكلوية:

الكلية هي العضو الحشوي الأكثر إصابة في SLE، تُشكّل الإصابة الكلوية سبباً مهماً للمراضة والوفيات عند المرضى. لدى نحو 90% من مرضى SLE دليل نسيجي على إصابة الكلية بالخزعة، لكن 50% فقط يتطوّر لديهم مرض كلوي واضح سريريّاً [28].

تحدث عادة الإصابة الكلوية في سياق SLE خلال أوّل خمس سنوات من المرض، قد تقتصر على حدوث بيلة دموية مجهرية و/أو بيلة بروتينية أو تُسبّب متلازمة نفروزيّة أو التهاب كبد وكلية مترق بسرعة مع خسارة بوظيفة الكلية [28].

من المهم تصنيف إصابة الكلية بشكل صحيح والبحث عن العلامات والأعراض لالتهاب الكلية الدّئبي بما في ذلك البيلة الدموية، وارتفاع الكرياتينين، ووذمة الأطراف السفلية، والارتفاع الحديث للتوتر الشرياني.

1-4-4- المظاهر العصبية النفسية:

تتضمن طيفاً واسعاً من التظاهرات التي قد تصيب أي جزء من الجهاز العصبي المركزي أو المحيطي. أنشأت الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) تعريفات مُوحّدة لـ 19 متلازمة عصبية نفسية قد تُشاهد في SLE [32] (الجدول 1).

الجدول (1): تصنيف ACR للمتلازمات العصبية والنفسية في SLE [32]

الجهاز العصبي المحيطي	الجهاز العصبي المركزي
متلازمة غيلان باريه	التهاب السحايا العقيم
الاضطراب اللاإرادي	المرض الوعائي الدماغى
اعتلال العصب الأحادي (مفرد/متعدد)	متلازمة زوال النخاعين
الوهن العضلي الوخيم	الصداع
اعتلال الأعصاب القحفية	اضطراب الحركة
اعتلال الضفيرة	اعتلال النخاعين
اعتلال الأعصاب المتعدد	الاختلاج
	حالة تخطيطية حادة
	اضطراب القلق
	الخلل المعرفي
	اضطراب المزاج
	الذهان

الصداع عادة هو العرض الأكثر شيوعاً. هناك خطر متزايد للإصابة بالسكتة الدماغية لدى مرضى SLE مقارنة بعامة السكان، قد يكون ذلك مرتبطاً بمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد أو التهاب الأوعية الدموية في سياق SLE [33].

1-4-5- المظاهر الرئوية:

تتنوع المظاهر الرئوية في SLE وقد تصيب أي جزء من الرئة. يُعد التهاب الجنب - أحد معايير تشخيص SLE - أكثرها شيوعاً، يصيب حوالي 50% من المرضى ويتظاهر بشكل ألم صدري [28].

انصباب الجنب عادة صغير الحجم، وثنائي الجانب، ونضحى (exudates). قد تؤدي SLE إلى اختلاطات رئوية أخرى كارتفاع التوتر الشرياني، والداء الرئوي الخلالي، والتهاب الرئة الذئبي، والنزف السنخي المنتشر وهو اختلاط نادر حاد لكنه مُهدّد للحياة [28].

1-4-6- المظاهر القلبية:

الإصابة القلبية في SLE شائعة وقد تشمل جميع طبقات القلب (التامور، وعضلة القلب، والشُّغاف) فضلاً عن الصمامات والأوعية الإكليلية [28]. التهاب التامور - مع أو بدون انصباب - أشيع تظاهرة قلبية في SLE، يحدث عند أكثر من 50% من المرضى، يكون ناكساً عادة وقد يترافق مع حمى منخفضة الدرجة [34]. التهاب شغاف القلب Libman-Sacks غير خمجي، لكنّه قد يتظاهر كأعراض مشابهة لأعراض التهاب الشغاف الخمجي في مرضى SLE أو مرضى متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.

1-4-7- المظاهر الهضمية:

تصيب SLE أي جزء من الجهاز الهضمي حيث تشاهد مجموعة واسعة من الأعراض المعوية المعوية. يُعد الألم البطني شائعاً ويترافق مع الغثيان والإقياء أحياناً [28]، قد يكون مرتبطاً ارتباطاً مباشراً بالمرض الفعّال بما في ذلك التهاب البريتوان، والتهاب البنكرياس، واحتشاء الأمعاء، والتهاب الأوعية المساريقية أو نتيجة للتأثيرات الجانبية للأدوية أو الأخماج الحاصلة بسبب التثبيط المناعي. يحدث خثار الأوعية المساريقية ومتلازمة بود-كياري ثانوياً ل SLE ومتلازمة أضداد الفوسفوليبيد [35].

1-4-8- المظاهر الدموية:

قد يتأثر أي من مكونات الدم الثلاثة في سياق SLE. فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة هو الشكل الأشيع ولكن يمكن أن نشاهد أيضاً فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، ونقص الكريات البيض، ونقص اللفوايات ونقص الصفيحات. عند تقييم مريض SLE لديه اضطرابات دموية من الضروري الأخذ بعين الاعتبار التأثيرات الجانبية لبعض الأدوية المُنبّطة لنقي العظم، بالإضافة إلى أن الستيروئيدات القشرية هي سبب شائع لإحداث نقص اللفوايات وكثرة الكريات البيض [28].

1-5- التشخيص:

يُشكّل تشخيص SLE تحدياً كبيراً بسبب التظاهرات السريرية العديدة للمرض. لا يمكن اعتبار أي تظاهر سريري أو مخبري محدّد مُشخصاً لـ SLE، وإنما يتم التشخيص بناءً على خبرة الطبيب وإلمامه بمعايير المرض مع اعتماده على النتائج السريرية والأدلة المخبرية الصحيحة بعد استبعاد أي تشخيص آخر محتمل.

1-5-1- معايير التصنيف:

تمّ صياغة العديد من معايير التصنيف للمساعدة في تشخيص SLE منها معايير الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) عام 1982 تم تعديلها في عام 1997.

في عام 2019 نشرت الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) معايير جديدة لتصنيف SLE^[14]. لهذه المعايير حساسية 96% ونوعية 93% مقارنة بحساسية 82% ونوعية 93% لمعايير ACR 1997.

يتطلب تصنيف EULAR/ACR عيار الأضداد النووية ANA بما لا يقل عن 1:80 على خلايا HEp-2 أو اختبار إيجابي مكافئ مرة واحدة على الأقل، خلاف ذلك يعتبر المريض غير مصاب بـ SLE. في حال وجودها، يتم النظر في 22 معيار تصنيف، تشتمل على سبعة مجالات سريرية (الجدول 2) وثلاثة مجالات مناعية (الجدول 3). يتم تعيين نقاط لكل معيار تتراوح من 2 إلى 10. يُصنّف المرضى الذين لديهم معيار سريري واحد على الأقل و10 نقاط أو أكثر على أنهم مصابون بالذئبة الحمامية الجهازية.

الجدول (2): معايير ومجالات EULAR/ACR السريرية ل SLE [14]

النقاط	المعيار	المجال
2	حمى	أعراض عامة
3	نقص كريات بيض	مظاهر دموية
4	نقص صفيحات	
4	انحلال دم مناعي ذاتي	
2	هذيان	مظاهر عصبية نفسية
3	ذهان	
5	اختلاج	
2	حاصة غير تنذبية	مظاهر جلدية مخاطية
2	قرحات فموية	
4	ذئبة قرصية أو جلدية تحت حادة	
6	ذئبة جلدية حادة	
5	انصباب جنب أو تامور	مظاهر مصلية
6	التهاب تامور حاد	
6	إصابة مفصالية	مظاهر عضلية هيكلية
4	بيلة بروتينية $\leq 0,5$ غرام/24 ساعة	مظاهر كلوية
8	خزعة كلية: التهاب كلية ذئبي II class أو V	
10	خزعة كلية: التهاب كلية ذئبي III class أو VI	

الجدول (3): معايير ومجالات EULAR/ACR المناعية ل SLE [14]

النقاط	المعيار	المجال
2	أضداد الكارديوليبين أو أضداد $\beta 2\text{GP1}$ أو أضداد التخثر الذئبية	أضداد الفوسفوليبيد
3	C3 منخفض أو C4 منخفض	بروتينات المتممة
4	C3 منخفض و C4 منخفض	
6	أضداد dsDNA أو أضداد Smith	أضداد SLE النوعية

1-5-2- الدراسات التشخيصية:

عند الشك بوجود SLE يجب أن تتضمن الدراسات المخبرية المساعدة في التشخيص ما يلي:

- تعداد الدم الكامل (CBC) مع الصيغة، للتحري عن وجود نقص في الكريات البيض، ونقص اللمفاويات، وفقر الدم، ونقص الصفيحات.
- كرياتينين المصل وفحص البول التي تساعد في كشف المرض الكلوي.
- سرعة تَنَقُّل كريات الدم الحمراء (ESR) والبروتين الارتكاسي C (CRP)، التي ترتفع مستوياتها في أي حالة التهابية بما في ذلك SLE.
- اختبارات وظائف الكبد، قد تكون مرتفعة بشكل طفيف في SLE الفعالة أو نتيجة العلاجات المستخدمة مثل الأزاثيوبرين.
- قياس مستويات المتممة C3, C4، غالباً ما تكون منخفضة في مرضى SLE الفعالة نتيجة لاستهلاك الالتهاب المحدث بالمعقد المناعي. يعاني بعض المرضى من نقص خلقي في المتممة مما يجعلهم عرضة للإصابة بـ SLE. المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة من C3 أو C4 إلى جانب إيجابية ANA لديهم نوعية 94.3% لتشخيص SLE، بالمقابل المرضى الذين لديهم مستويات C3 و C4 منخفضة مع ANA إيجابي لديهم نوعية بنسبة 97.6% لتشخيص SLE [20].

1-5-3- اختبارات الأضداد:

الأضداد النووية (ANA): حساسيتها عالية تتراوح بين 95% و 97% لكن نوعيتها منخفضة نحو 20% حيث تشاهد في أمراض مناعية أخرى بالإضافة إلى SLE، وقد تُشاهد في الأفراد الأصحاء.

يُلخِّص الجدول (4) أهم الأضداد الأخرى المُشاهدة في الذئبة الحمامية الجهازية [28].

الجدول (4): الأضداد الذاتية ودلالاتها السريرية في SLE [28]

الارتباط السريري	نسبة الانتشار في SLE (%)	الضدّ
نوعية 95%، تتأثر بفعالية المرض وتترافق مع التهاب الكلية الذئبي	60	أضداد dsDNA
نوعية 99%، تترافق مع أضداد U1RNP	30 – 20	أضداد Smith
تترافق مع داء النسيج الضام المختلط	30	أضداد U1RNP
تترافق مع متلازمة جوغرن، الحساسية الضوئية، الذئبة الجلدية تحت الحادة، الذئبة الوليدية وحصار القلب الخلقي	30	أضداد Ro (SS-A)
تترافق مع متلازمة جوغرن، الذئبة الجلدية تحت الحادة، الذئبة الوليدية وحصار القلب الخلقي، أضداد Ro	20	أضداد La (SS-B)
تترافق مع الذئبة المُحدثة دوائياً	70	أضداد الهيستون
تترافق مع الخثرات الشريانية والوريدية، المراضة الحملية	30	أضداد الفوسفوليبيد

1-6- فعالية الذئبة الحمامية الجهازية:

فعالية المرض هي إحدى المظاهر السريرية أو المخبرية العكوسة، والتي تعكس المظاهر المناعية والالتهابية لإصابة الأعضاء من الذئبة في نقطة زمنية محددة. تمّ تطوير عدد من المقاييس لتقييم فعالية SLE نظراً لأهميتها في المتابعة السريرية للمرضى.

مقياس فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI):

مقياس عالمي يقيس فعالية المرض خلال الأيام العشرة السابقة، يستند إلى وجود 24 متغيّر سريري

ومخبري تعكس تسعة أجهزة عضوية (الجدول 5) [20].

الجدول (5): مشعر فعالية المرض في الذئبة الحمامية الجهازية (SLEDAI) [20]

النقاط	المتغير	التعريف
8	اختلاج	ظهور حديث، يجب استبعاد الأسباب الاستقلابية، الخمجية، أو الدوائية.
8	ذهان	تغير القدرة على العمل بنشاط طبيعي بسبب الاضطراب الشديد في تصور الواقع. تشمل الأهلاسات، التشوش، عدم الترابط، المحتوى الفكري الفقير، السلوك الغريب غير المنظم، التفكير اللا منطقي الملحوظ. يجب استبعاد اليوريميا والأسباب الدوائية.
8	متلازمة دماغية عضوية	تغير في الوظيفة العقلية مع ضعف التوجه، الذاكرة وغيرها، مع ظهور سريع متموج في المظاهر السريرية، عدم القدرة على الحفاظ على الاهتمام بالبيئة، بالإضافة إلى 2 على الأقل من التالي: اضطراب إدراكي، كلام غير مترابط، أرق أو نعاس أثناء النهار، زيادة أو نقصان في النشاط النفسي الحركي. يجب استبعاد الأسباب الاستقلابية، الخمجية، أو الدوائية.
8	اضطرابات بصرية	تغيرات في شبكية العين تشمل الأجسام الخلوية، نزف الشبكية، نزف في المشيمية، أو التهاب العصب البصري. يجب استبعاد ارتفاع التوتر الشرياني، الخمج، أو الأسباب الدوائية.
8	اضطرابات أعصاب قحفية	بدء حديث لاعتلال عصبي حسي أو حركي يشمل الأعصاب القحفية.
8	صداع ذئبي	صداع شديد ومستمر، قد يكون نصفي ولكن يجب ألا يستجيب لمسكنات الألم المخدرة.
8	حادث وعائي دماغي	بداية جديدة لحوادث وعائية دماغية، يجب استبعاد التصلب العصيدي الشرياني.
8	التهاب أوعية	تقرح، غرغرينا، عقيدات إصبعية، احتشاء حول الظفر، أو خزعة تثبت وجود التهاب أوعية.
4	التهاب مفصلي	≤ مفصلين مع ألم وعلامات التهاب (إيلام، تورم، أو انصباب)
4	التهاب عضلي	ألم/ضعف العضلات الدانية، مترافق بارتفاع الكرياتين فوسفوكيناز/ألدولاز أو تغيرات بتخطيط العضلات أو خزعة تظهر التهاب عضلات.
4	قوالب بولية	قوالب خضاب حبيبي أو خلايا الدم الحمراء.
4	بيلة دموية	< 5 كريات حمراء/الساحة. يجب استبعاد الحصيات، الخمج، أو سبب آخر.
4	بيلة بروتينية	< 0,5 غرام/ 24 ساعة.
4	بيلة قححية	< 5 كريات بيضاء/الساحة. يجب استبعاد الخمج.
2	طفح	طفح بنمط التهابي
2	حاصة	تساقط شعر غير طبيعي بقعي أو منتشر
2	قرحات مخاطية	تقرحات فموية أو أنفية
2	التهاب جنب	ألم صدر جنبي مع احتكاك جنبي، انصباب، أو سماكة جنبية.
2	التهاب تامور	ألم تاموري مع واحد على الأقل مما يلي: احتكاكات، انصباب، أو تأكيد تخطيطي أو صدوي.
2	متمة منخفضة	انخفاض CH50 أو C3 أو C4 إلى ما دون الحد الأدنى للطبيعي في المختبر.
2	زيادة ارتباط DNA	زيادة ارتباط DNA بمقاييس Farr فوق المعدل الطبيعي للمختبر.
2	حمى	< 38 درجة مئوية. يجب استبعاد الخمج.
2	نقص صفيحات	> 100 ألف/مم ³ ، يجب استبعاد الأسباب الدوائية.
2	نقص كريات بيض	> 3000/مم ³ ، يجب استبعاد الأسباب الدوائية.

تتراوح النقاط من 0 وحتى 105، ويُفسّر مجموع النقاط كالتالي:

▪ 0 = لا فعالية

▪ 1-5 = فعالية خفيفة

▪ 6-10 = فعالية متوسطة

▪ $11 \leq$ = فعالية شديدة

تبيّن ارتباط SLEDAI بالمقاييس الأخرى التي تم التحقق من صحتها لقياس فعالية SLE، كما استُخدم في كل من السياق السريري والأبحاث كمتغير تنبؤي ولقياس النتائج في الدراسات الإنذارية.

1-7- علاج الذئبة الحمامية الجهازية:

يُشكّل تدبير مرضى SLE تحدياً كبيراً نظراً لتنوع المظاهر السريرية للمرض. عام 2008 قامت الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) بوضع توصيات لتدبير SLE ثم حُدثت عام 2019 [36].

بشكل عام يهدف العلاج إلى تحقيق الهوادة أو فعالية منخفضة للمرض والوقاية من تكرّر الهجمات مع المحافظة على أقل جرعة ممكنة من الستيروئيدات القشرية. يتم علاج الهجمات تبعاً للأعضاء المصابة وشدّتها، وذلك إمّا بزيادة جرعة العلاجات المستخدمة أو إضافة علاجات جديدة أو تبديل العلاج [36].

أهم العلاجات المستخدمة حالياً:

• الهيدروكسي كلوروكين (HCQ) (Hydroxychloroquine) يُوصى باستخدامه عند كل

مرضى SLE في حال عدم وجود مضاد استطبّاب، وجرعة لا تتجاوز 5 ملغ/كغ، للتقليل من

خطر الإصابة باعتلال الشبكية المرافق للعلاج الطويل ب HCQ.

• **الستيروئيدات القشرية** تُستخدم عادة خلال الهجمات للوصول إلى الهوادة مع تقليل الجرعة واستخدام HCQ أو مثبّط مناعة آخر. يمكن استخدام جرعات عالية من ميتيل بريدنيزولون وريدياً 250 - 1000 مغ/يوم لمدة ثلاثة أيام في الإصابة الحادة المهدّدة للحياة أو الأعضاء الانتهاية [37].

• **مثبّطات المناعة** تُستخدم لدى المرضى الذين فشلوا في الاستجابة لهيدروكسي كلوروكين أو في حال عدم القدرة على تخفيض جرعة الستيروئيدات المستخدمة بعد الهوادة، يعتمد اختيار مثبّطات المناعة على الأعراض، والعمر، والتّخطيط للإنجاب. أهم هذه المثبّطات: ميثوتريكسات، وأزاثيوبرين، وميكوفينولات موفيتيل. تُستخدم مثبّطات المناعة في العلاج البدئي في الحالات المهدّدة للحياة أو الأعضاء وفي مقدّمها سيكلوفوسفاميد [36].

• **العلاجات البيولوجية** تُعدّ الأضداد وحيدة النسيلة خياراً علاجياً مهماً في الإصابة خارج الكلوية مع استجابة غير كافية لعلاجات الخط الأول (مشاركة الهيدروكسي كلوروكين والستيروئيدات القشرية مع أو بدون مثبّطات مناعة) و/أو النكس المتكرر.

يقوم Belimumab - وهو ضد وحيد النّسيلة بشري - بمنع ارتباط مُحفّز الخلايا للمفاوية البائية بالمستقبلات الموجودة على الخلايا البائية، وبالتالي يمنع نمو وتكاثر الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية.

في الإصابات الناكسة المهدّدة للأعضاء أو في حال وجود مضاد استطباب للمثبّطات المناعية، يتم استعمال Rituximab وهو ضد وحيد النّسيلة موجّه ضد CD20 للخلايا البائية، يمنع تكاثر الخلايا البائية وبالتالي يُثبّط تمايزها إلى خلايا بلازمية [36].

الفصل الثاني: المتلازمة الاستقلابية

2-1- مقدمة:

المتلازمة الاستقلابية (Metabolic Syndrome) هي مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية التي تشمل مقاومة الأنسولين، والبدانة الجذعية، واضطرابات الشحوم، وارتفاع التوتر الشرياني، تتشارك فيما بينها بالسبل والآليات المرضية وبعض الوسائط الداخلية. ازدادت الدراسات المتعلقة بالمتلازمة الاستقلابية في العقود القليلة الماضية نظراً لأهميتها السريرية فهي تترافق بشكل واضح مع خطر تطوّر الداء السكري والحوادث القلبية الوعائية في حال عدم العلاج [4].

ترتبط المتلازمة الاستقلابية بالعديد من الحالات المرضية الأخرى أهمها ارتفاع حمض البول والنقرس، ومتلازمة المبيض عديد الكيسات، وتوقف التنفس الانسدادي أثناء النوم، وتشمع الكبد، والزرّق والسّاد، وداء الزهايمر [38].

يمكن تقليل خطر هذه الاضطرابات بتحديد عوامل الخطر الفردية والحدّ منها بتعديل نمط الحياة أو عن طريق العلاجات الدوائية المناسبة في بعض الحالات [39].

2-2- تعريف المتلازمة الاستقلابية:

إن تعدّد التعاريف المستخدمة لتشخيص المتلازمة الاستقلابية يؤدي إلى اختلاف النتائج بين الدراسات وصعوبة مقارنتها. يلخّص الجدول (6) [39] التعاريف الأربعة العالمية الأكثر استخداماً للمتلازمة الاستقلابية.

الجدول (6): التعاريف الأربعة العالمية للمتلازمة الاستقلابية [39]

WHO 1998	EGIR 1999	IDF 2005	NCEP ATP III 2005	
أي دليل على وجود مقاومة للأنسولين (اضطراب تحمل الغلوكوز ، اضطراب سكر صيامي ، سكري نمط ثاني)	فرط أنسولين الدم (أنسولين البلازما < 75%)	بدانة (محيط خصر $\leq$ 94 سم للذكور و ≤ 80 سم للإناث)	—	المطلوبة
ما سبق و ≤ 2 مما يلي:	ما سبق و ≤ 2 مما يلي:	ما سبق و ≤ 2 مما يلي:	≤ 3 مما يلي:	عدد المتغيرات
نسبة محيط الخصر/محيط الحوض < 0.90 للذكور و < 0.85 للإناث أو BMI < 30 كغ/م ²	محيط خصر ≤ 94 سم للذكور و ≤ 80 سم للإناث	مطلوبة	محيط خصر ≤ 102 سم للذكور و ≤ 88 سم للإناث	البدانة Obesity
مطلوبة	مطلوبة	سكر دم صيامي ≤ 100 ملغ/دل أو سكري مُشَخَّص	سكر دم صيامي ≤ 100 ملغ/دل أو علاج دوائي لارتفاع سكر الدم	الغلوكوز Glucose (GLU)
≤ 150 ملغ/دل	≤ 177 ملغ/دل	≤ 150 ملغ/دل أو علاج دوائي لارتفاع الشحوم الثلاثية	≤ 150 ملغ/دل أو علاج دوائي لارتفاع الشحوم الثلاثية	الشحوم الثلاثية Triglycerides (TG)
> 35 ملغ/دل للذكور و > 39 ملغ/دل للإناث	> 39 ملغ/دل للذكور أو الإناث	> 40 ملغ/دل للذكور و > 50 ملغ/دل للإناث أو علاج دوائي لانخفاض HDL	> 40 ملغ/دل للذكور و > 50 ملغ/دل للإناث أو علاج دوائي لانخفاض HDL	البروتين الشحمي عالي الكثافة High-density lipoprotein (HDL)
$\leq 90/140$ مم زئبقي	$\leq 90/140$ مم زئبقي أو علاج لارتفاع التوتر الشرياني	$\leq 85/130$ مم زئبقي أو علاج لارتفاع التوتر الشرياني	$\leq 85/130$ مم زئبقي أو علاج لارتفاع التوتر الشرياني	ارتفاع التوتر الشرياني Hypertension

العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية وفعالية المرض..... د. نورا ملوحي

NCEP\ ATPIII: البرنامج الوطني للتقفي للكولسترول

National Cholesterol Education Program\ Adult Treatment Panel III

IDF: الاتحاد العالمي للداء السكري International Diabetes Federation

EGIR: المجموعة الأوروبية لدراسة مقاومة الأنسولين

The European Group for the study of Insulin Resistance

WHO: منظمة الصحة العالمية World Health Organization

يُعدّ تصنيف البرنامج الوطني للتقفي للكولسترول NCEP هو الأكثر استخداماً عالمياً نظراً لبساطته وسهولة تطبيقه حيث يستخدم قياسات ونتائج مخبرية متوفرة بسهولة لدى الأخصائيين [15].

2-3- وبائيات المتلازمة الاستقلابية:

تختلف نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية بين الدراسات تبعاً للتعريف المُستخدم في التشخيص بالإضافة إلى عمر وعرق مرضى الدراسة. معدل حدوث المتلازمة الاستقلابية يوازي غالباً معدل حدوث البدانة والداء السكري النمط الثاني. حوالي 12.2% من البالغين في الولايات المتحدة الأمريكية لديهم داء سكري نمط ثاني، معدل انتشار ما قبل السكري أو المتلازمة الاستقلابية كان حوالي ثلاثة أضعاف، وبذلك نحو ثلث البالغين في الولايات المتحدة الأمريكية لديهم متلازمة استقلابية [40].

لا توجد إحصائيات عالمية مشابهة للمتلازمة الاستقلابية، ولكن نظراً لتقدير شيوعها نحو ثلاثة أضعاف الداء السكري، يمكن تقدير معدل الانتشار العالمي حوالي ربع سكان العالم، أي أكثر من بليون شخص في العالم مصاب الآن بالمتلازمة الاستقلابية [40].

2-4- عوامل الخطورة:

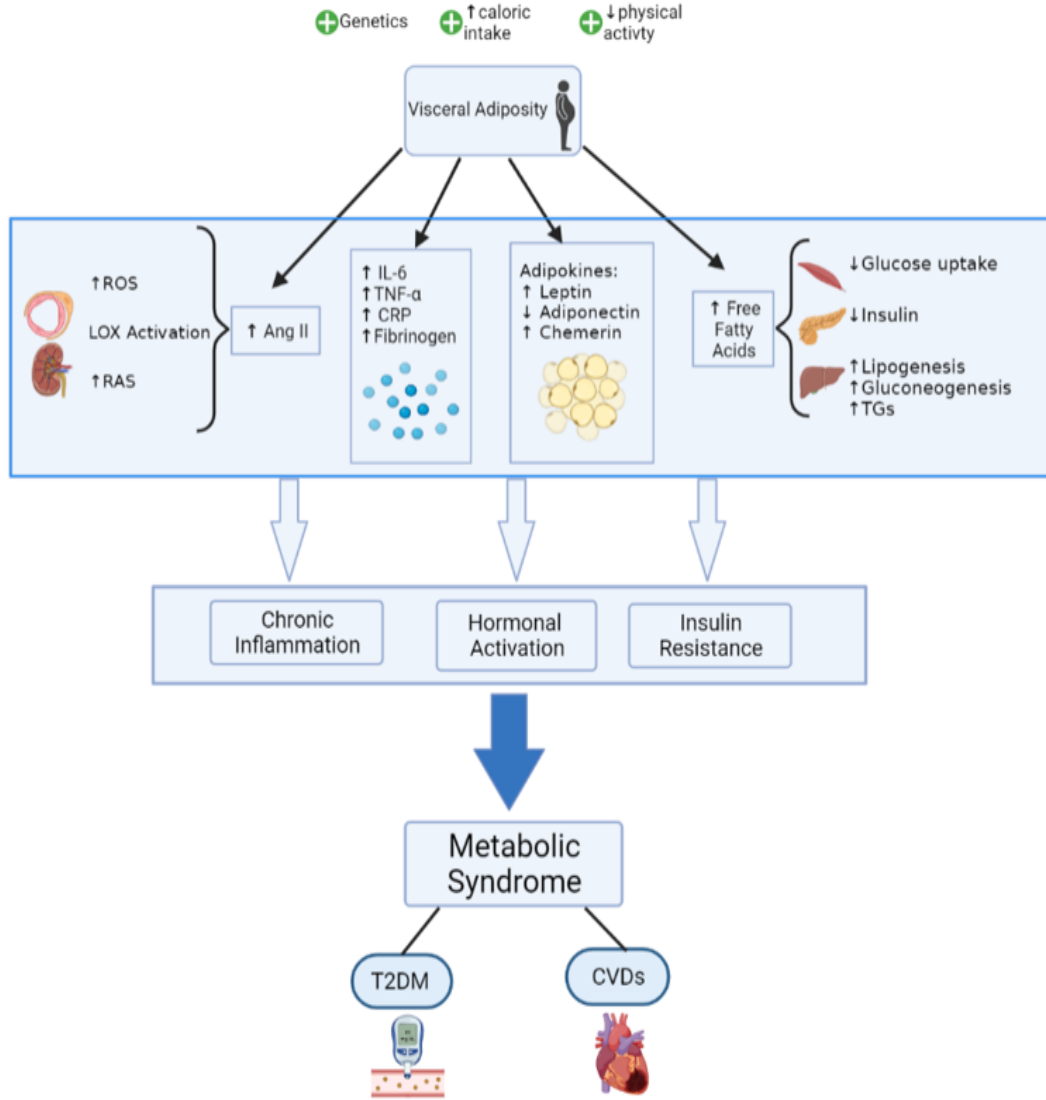
- **زيادة الوزن والبدانة:** وهو عامل الخطر الأكبر لتطوير المتلازمة الاستقلابية، حيث تُشاهد عند 5% من ذوي الأوزان الطبيعية وتصل إلى 22% عند الذين لديهم زيادة في الوزن و60% عند البدنيين [41].
- **نمط الحياة:** ويشمل نقص الفعالية الفيزيائية، والحمية عالية الكربوهيدرات، والتدخين وتناول الكحول، وعدم النوم لمدة كافية والشدة النفسية. إن ممارسة هذه العادات خلال فترة الحمل يرفع خطر إصابة الطفل بالمتلازمة الاستقلابية لاحقاً.
- **العمر:** يزداد خطر الإصابة مع تقدّم العمر، خاصة بالأعمار فوق الخمسين سنة.
- **الجنس:** النساء بالأعمار المتقدمة لديها خطر أعلى بسبب التغيرات الهرمونية بعد سن اليأس.
- **المستوى الاقتصادي والاجتماعي المتدني.**
- **القصة العائلية والوراثة:** يزداد خطر المتلازمة الاستقلابية في حال وجود قصة عائلية إيجابية لأيّ من مكوناتها.
- **الأدوية:** بعض الأدوية المستخدمة لعلاج الحساسية، والاكتئاب، والاضطراب ثنائي القطب، والفصام قد ترفع خطر الإصابة بالمتلازمة الاستقلابية [42].

2-5- الفيزيولوجيا المرضية:

ينتج تطوّر المتلازمة الاستقلابية عن عدة آليات مرضية معقدة غير معروفة بشكل كامل حتى الآن. لا يزال موضع جدل فيما إذا كانت العناصر المختلفة للمتلازمة الاستقلابية تحدث من خلال سبل مرضية مستقلة أو تتشارك جميعها الآليات الرئيسية نفسها [43].

فضلاً عن العوامل الوراثية، يُشكّل نمط الحياة والبيئة المحيطة كقلّة النشاط الفيزيائي وزيادة الوارد الغذائي (كمية الحريرات العالية المُتناولة) والبدانة عوامل رئيسية في تطوّر المرض، يعود ذلك إلى دور الشحوم الحشوية المهمّ في تحفيز تفعيل معظم السّبل المرضية للمتلازمة الاستقلابية [44].

تُشكّل مقاومة الأنسولين، والالتهاب المزمن، والتفعيل الهرموني العصبي أهم الآليات المقترحة لحدوث المتلازمة الاستقلابية وتطوّرهما اللاحق إلى داء قلبي وعائي وداء سكري نمط ثاني [4] (الشكل 2)



الشكل (2): الآليات المرضية الرئيسية للمتلازمة الاستقلابية [4]

2-5-1- مقاومة الأنسولين:

الأنسولين هرمون ببتيدي يُفرز من خلايا بيتا في البنكرياس استجابة للمستويات المرتفعة من الجلوكوز، يقوم بتنشيط تحلل الشحوم واستحداث الجلوكوز الكبدي كما يزيد من قبط الجلوكوز في الكبد، والعضلات، والنسيج الشحمي. عندما تتشكل مقاومة للأنسولين في النسيج الشحمي، تتعطل عملية تنشيط تحلل الشحوم المتوسطة بالأنسولين وبالتالي تزداد الحموض الدسمة الحرة في الدوران التي تؤدي بدورها إلى زيادة مقاومة الأنسولين بإحداث تغييرات في إشارات الأنسولين على مختلف الأعضاء مما يقود إلى تشكل حلقة معيبة [4].

تؤدي مقاومة الأنسولين أيضاً إلى حدوث ارتفاع في التوتر الشرياني ينتج جزئياً عن خسارة التأثير الموسع الوعائي للأنسولين بالإضافة للتأثير المقبض الوعائي للحموض الدسمة الحرة. وبآلية أخرى تحدث زيادة في تنبيه الجهاز الودي وزيادة في عود امتصاص الصوديوم من الكليتين بتأثير الرينين [4].

تقود مقاومة الأنسولين إلى زيادة لزوجة المصل مُشكلة حالة ما قبل خثارية، كما تزيد تحرر السيبتوكينات الالتهابية من النسيج الشحمي، وهذه كلها تلعب دوراً هاماً في تطور الداء القلبي الوعائي والداء السكري النمط الثاني [4].

2-5-2- النسيج الشحمي وتفعيل الهرمونات:

تشمل الأديبوكينات المختلفة المتحررة من النسيج الشحمي: هرمونات (لبتين - أديبونكتين ...)، وببتيدات (أنجوتنسين - ريزستين - مُثبّط مُفعّل البلازمينوجين ...)، وسيبتوكينات التهابية (إنترلوكين 6- العامل المنخر للورم - كيميرين ...)، وجميعها تلعب دوراً كبيراً في الآلية المرضية لمقاومة الأنسولين والمتلازمة الاستقلابية [4].

- **الببتين Leptin:** هو هرمون يقوم بتنظيم الاستقلاب وتحريض استهلاك الطاقة في الجسم، أظهر ارتباطاً بالبدانة الجذعية ومقاومة الأنسولين التي تشكّل مكونات مهمّة في المتلازمة الاستقلابية [45]. إن فشل المستويات المرتفعة من الببتين في تصحيح الخلل الاستقلابي المُشاهد في البدانة يسمّى (مقاومة الببتين) حيث تقل حساسية الأنسجة له [46]. ونظراً لترافق مستوياته المرتفعة مع زيادة الخطر القلبي الوعائي والالتهاب، اقترحت الدراسات اعتماده كمُشعر تنبؤي لتطور المتلازمة الاستقلابية [47].
- **الأديبونكتين Adiponectin:** يعاكس تأثيرات الببتين ويعد من الأديبوكينات المضادة للالتهاب، حيث يزيد من حساسية الأنسولين ويحسن استقلاب الجلوكوز [4]. أظهرت الدراسات انخفاض مستويات الأديبونكتين لدى مرضى الداء القلبي الإكليلي، والداء السكري، والمتلازمة الاستقلابية [45]، وهذا يقترح الدور الحامي للأديبونكتين وفائدته في التنبؤ بحدوث المتلازمة الاستقلابية [48].
- **الكيميرين Chemerin:** يُظهر الكيميرين المننّج من قبل الخلايا الشحمية كواسم حيوي محتمل في المتلازمة الاستقلابية [49]، حيث تظهر الدراسات المُجرّة على الحيوانات والدراسات الخلوية دوره في الحدّثة الالتهابية، واستقلاب الجلوكوز، وتشكل النسيج الشحمي، وتطوّر الأوعية الدموية. بالنسبة للبشر، أظهرت العديد من الدراسات الحشدية الصغيرة وجود زيادة مهمّة في مستويات الكيميرين في الأفراد الذين يحققون معايير المتلازمة الاستقلابية [4].

2-5-3 - التهاب المزمّن:

تُشكّل السّبل المرضية المتنوعة التي تسهم في تطوّر المتلازمة الاستقلابية حالة التهابية ترتفع فيها المشعرات المتعدّدة أهمّها الانترلوكين 6 (IL-6)، العامل المنخر للورم ($\text{TNF-}\alpha$)، والبروتين الارتكاسي C (CRP) [6].

- **الانترلوكين 6 (IL-6):** هو أحد السيتوكينات المفرزة من البالعات والخلايا الشحمية، تزداد مستوياته عند وجود بدانة ومقاومة للأنسولين، حيث له دور في تنظيم استقلاب الشحوم والغلوكوز بعدة آليات معقدة. يزيد الانترلوكين 6 إنتاج متفاعلات الطور الحاد من الكبد وأهمّها CRP، التي ترتبط مستوياته المرتفعة مع الحوادث القلبية والمتلازمة الاستقلابية بالإضافة إلى زيادة الفيبرينوجين الذي يشكّل حالة ما قبل خثارية [4].

- **العامل المنخر للورم ($\text{TNF-}\alpha$):** سيتوكين آخر مُفرز من النسيج الشحمي والبالعات المحلية، يرتبط إنتاجه نسبياً بكتلة النسيج الشحمي وبترافق مع زيادة مقاومة الأنسولين. يقوم $\text{TNF-}\alpha$ بتعطيل إشارات الأنسولين في الخلايا الشحمية والكبدية عن طريق تثبيط مستقبلات الأنسولين. كما يقوم بتحفيز تحلّل الشحوم الكبدي وبالتالي زيادة الحموض الدسمة الحرة في الدوران [4].

2-6 - علاج المتلازمة الاستقلابية:

يهدف علاج المتلازمة الاستقلابية بالدرجة الأولى إلى تقليل خطر التطور السريري للتصلب العصيدي فضلاً عن الوقاية من حدوث الداء السكري النمط الثاني، حيث يتم توجيه العلاج نحو عوامل الخطر الرئيسية. يلخّص الجدول (7) أهم الأهداف العلاجية للمتلازمة الاستقلابية [15].

الجدول (7): الأهداف العلاجية للمتلازمة الاستقلابية [15]

عوامل الخطورة	الأهداف العلاجية
البدانة الجذعية	- السنة الأولى: إنقاص الوزن من 7-10% - الاستمرار في إنقاص الوزن حتى الوصول إلى الهدف الحقيقي
عدم الفعالية الفيزيائية	- القيام بتمارين مستمرة أو منقطعة معتدلة الشدة على الأقل 30 دقيقة (ويُفضل ≤ 60 دقيقة) 5 مرات في الأسبوع، ويُفضل أن تكون يومية
الحمية العصيدية	- يجب أن تكون الحمية منخفضة الدسم المُشبعة وغير المُشبعة والكوليسترول
اضطراب الشحوم المترافق مع ارتفاع LDL كوليسترول	- خطورة عالية > 100 ملغ/دل وبشكل اختياري > 70 ملغ/دل - خطورة متوسطة > 130 ملغ/دل - خطورة منخفضة > 160 ملغ/دل
اضطراب الشحوم المترافق مع انخفاض HDL كوليسترول	- نرفع HDL ضمن المجال المخبري الطبيعي مع تخفيف الوزن وزيادة النشاط الفيزيائي
ارتفاع التوتر الشرياني	- يجب أن يكون > 90/140 ملم زئبقي (> 80/130 في حال وجود داء سكري)
ارتفاع سكر الدم	- بالنسبة لاضطراب تحمل السكر يجب التشجيع على تخفيف الوزن وزيادة النشاط الفيزيائي - بالنسبة للداء السكري النمط الثاني فيجب أن يكون الخصاب الغلوكوزي > 7%
الحالة الخثارية	- يجب إعطاء أسبرين بجرعات بسيطة للمرضى ذوي الخطورة العالية
الحالة الالتهابية	- لا علاج نوعي، والعلاج فقط بتعديل نمط الحياة

2-6-1- تعديل نمط الحياة:

يُشكّل النشاط الفيزيائي والتمرين أساس تدبير المتلازمة الاستقلابية ومفتاح توازن واستهلاك الطاقة في الجسم [50]. تؤدي زيادة النشاط الفيزيائي أو التمرين المزمن إلى إحداث تغييرات بنوية على مستوى العضلات، حيث يزداد عدد الميتوكوندريا في الألياف ويتم إفراز هرمون جيد استقلابياً وهو Irisin الذي ينقص من مقاومة الأنسولين في العضلات، وتشكّل الشحوم في الكبد بعد الطعام [51].

يُوصى بأن يكون التمرين منتظم ومعتدل الشدة حوالي ثلاثين دقيقة في اليوم على الأقل (مثل المشي السريع)، وكلما زاد النشاط الفيزيائي زادت الفائدة المرجوة منه [52].

وفقاً لإحصائيات مركز CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 40.8% من البالغين في الولايات المتحدة الأمريكية غير نشيطين فيزيائياً. من الواضح أن زيادة استخدام الانترنت ومشاهدة التلفاز داخل المنزل أو ألعاب الفيديو أدّى إلى زيادة نمط الحياة الخاملة وذلك يدفع بشكل كبير نحو زيادة انتشار المتلازمة الاستقلابية [40].

2-6-2- الحماية:

لتخفيف الوزن أهمية كبرى في منع ترقّي المتلازمة الاستقلابية، حيث أن زيادة مشعر كتلة الجسم عند الشباب البالغين على مدى خمسة عشر سنة يرتبط بزيادة ترقّي مكونات المتلازمة الاستقلابية مقارنةً مع الشباب الذين لديهم مشعر كتلة جسم ثابت بغض النظر عن قيمة مشعر كتلة الجسم القاعدية [53].

تُعَدّ حمية البحر الأبيض المتوسط من أهم الحميات المتبعة لدورها في تقليل خطر الأمراض القلبية الوعائية والمتلازمة الاستقلابية فضلاً عن زيادة الحساسية للأنسولين. لمكوناتها (زيت الزيتون، السمك، البقوليات، الخضار، والفاكهة) خصائص مضادة للالتهاب والأكسدة [4].

2-6-3- الأغذية المفيدة طبيًا:

قامت الدراسات الحديثة بتقييم دور بعض الأغذية في علاج المتلازمة الاستقلابية، حيث وُجد أن العديد من الأعشاب، والتوابل، ومستخلصات النباتات والزيوت لها فائدة واضحة في العلاج. وعلى الرغم من الفائدة المثبتة، تبقى هذه الأغذية قيد الدراسة ولا يمكن اعتبارها بديلاً عن العلاج الدوائي، قد تشكل مجالاً واعدًا لتطوير علاجات حديثة.

أهم الأغذية التي أظهرت فعالية في علاج المتلازمة الاستقلابية: الكركم، والثوم، والقرفة، والبصل، والعنب، وزيت السمك، والكمون، والزنجبيل، وإكليل الجبل، والبروكولي [54].

2-6-4- البروبيوتيكس Probiotics:

أظهرت عدة دراسات التأثيرات السلبية لنقص الجراثيم في السبيل الهضمي على المشعرات الالتهابية، والبدانة، والشحوم، ومقاومة الأنسولين. كما لوحظ وجود نقص في جراثيم السبيل الهضمي لدى الأشخاص البدينين مقارنة مع الأشخاص ذوي الوزن الطبيعي [4].

تم إجراء دراسات عديدة لتقييم فائدة البروبيوتيكس عند مرضى البدانة والمتلازمة الاستقلابية ووجد أن مشاركته قد يحسن فعالية العلاج الدوائي دون أن يؤثر على المكونات السريرية للمتلازمة الاستقلابية والمشعرات الالتهابية المرتبطة بها [55، 56، 57].

قد تكون فترة هذه الدراسات غير كافية لإثبات دور البروبيوتيكس في تقليل اختلالات المتلازمة الاستقلابية، لذلك لا بد من إجراء دراسات أفضل ومعرفة آلية تأثيرها بشكل جيد.

2-6-5- الستاتينات:

أثبتت الدراسات قدرة الستاتينات على إنقاص مستويات البروتين الارتكاسي C (CRP) في الدم وبالتالي تأثيرها المضاد للالتهاب فضلاً عن دورها في إنقاص الأهبة الخثارية وخفض شحوم الدم [58]. وضع البرنامج الوطني التعليمي للكولسترول NCEP خفض عيار البروتين الشحمي منخفض الوزن الجزيئي (LDL) الهدف الرئيسي في علاج ارتفاع الشحوم حيث يُوصي بخفضه > 100 ملغ/دل [15].

2-6-6- خافضات التوتر الشرياني:

تُعد مثبطات الخميرة القالبية للأنجوتنسين (ACEi) ومثبطات مستقبلات الأنجوتنسين (ARBs) الخط الأول في علاج ارتفاع التوتر الشرياني عند مرضى المتلازمة الاستقلابية فهي تحسّن الجريان الدموي المحيطي وتزيد حساسية الأنسولين. عند وجود مضاد استطباب ل ACEi/ARBs تُستخدم حاصرات أقمية الكالسيوم الديهيدروبيريدنية كخط ثاني كونها ذات تأثيرات استقلابية جيدة [59]. وجدت العديد من الدراسات أن مشاركة العلاج غير الدوائي (تعديل نمط الحياة) مع العلاج ب ACEi/ARBs لمدة سنة خفض التوتر الشرياني بشكل ملحوظ مع عودته للقيم الطبيعية لدى 70% من المرضى وخفض انتشار المتلازمة الاستقلابية بنسبة 50% بين المرضى [60].

2-6-7- خافضات سكر الدم:

لا توجد توصيات للوقاية الدوائية الروتينية من الداء السكري لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية، وإنما يُنصح المرضى بتخفيف الوزن مع نشاط فيزيائي يومي متوسط الشدة لمدة 30 دقيقة على الأقل مع حماية منخفضة الدسم والسكريات البسيطة فضلاً عن زيادة كمية الخضار والفواكه والقمح الكامل. أما مرضى ما قبل السكري الذين لديهم اضطراب سكر صيامي أو عدم تحمل الجلوكوز فيجب البدء بالعلاج الدوائي لديهم [61].

أهم الأدوية المستخدمة لخفض سكر الدم:

dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors أظهرت الدراسات تأثير هذه الأدوية الجيد على الجهاز القلبي الوعائي فضلاً عن تأثيرها الإيجابي على البدانة الجذعية والشحوم الحشوية والالتهاب. يقوم السيتاغليبتين Sitagliptin - أهم أدوية هذه الزمرة - بالحد من التغيرات الوعائية الناجمة عن ارتفاع سكر الدم كما يلعب دوراً في إنقاص النسيج الشحمي الحشوي [4].

Glucagon-like peptide1 (GLP-1) receptor agonists مشابهات مستقبلات GLP-1

ازداد شيوع استخدامها في السنوات القليلة السابقة حيث أظهرت تأثيراً إيجابياً على المشعرات القلبية الاستقلابية المختلفة وعلى الخطر القلبي الوعائي بشكل عام [4]. على الرغم من أن آلية تأثيرها غير معروفة بدقة، يُظهر الليراغلوتايد Liraglutide تأثيرات مباشرة مضادة للتصلب العصيدي عن طريق تقليل تشكّل العصيدة وتطوّرها [62].

Metformin ميتفورمين يزيد حساسية الأنسولين وبالتالي يُحسّن تحمّل الجلوكوز ويمنع أو يؤخر تطوّر الداء السكري عند المرضى الذين لديهم اضطراب تحمل جلوكوز، كما يستخدم كخط أول في علاج الداء السكري وله تأثيرات قلبية جيدة فهو يحسّن من وظيفة البطانة الوعائية ويعمل على إنقاص LDL [63]. إن كلاً من تعديل نمط الحياة الشديد والميتفورمين يمنع حدوث المتلازمة الاستقلابية عند مرضى ليس لديهم متلازمة استقلابية [64].

الفصل الثالث:

العلاقة بين الذئبة الحمامية الجهازية والمتلازمة الاستقلابية

3-1- وبائيات:

إن انتشار المتلازمة الاستقلابية بين مرضى الذئبة الحمامية الجهازية أعلى من بقية السكان وتتراوح تقريباً بين (16% - 41%). تختلف هذه النسبة بشكل كبير تبعاً للعرق، والوراثة، ونمط الحياة والتغذية، وعوامل الخطر المرتبطة بالذئبة الحمامية الجهازية كمدة وفعالية المرض. كما تختلف نسبة الانتشار باختلاف التعاريف المستخدمة لتشخيص المتلازمة الاستقلابية [8]. قُدرت نسبة الانتشار نحو 21% في أوروبا، 25% شمال الولايات المتحدة الأمريكية و35% جنوبها، 26% آسيا، 38% إفريقيا [65].

أظهرت العديد من الدراسات وجود عوامل مرافقة لحدوث المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى SLE منها العمر المتقدم، وفعالية المرض، والإصابة الكلوية، واستخدام الستيروئيدات القشرية، ولكن لا يوجد عامل خطر محدد ثبت ارتباطه بالمتلازمة الاستقلابية لدى مرضى SLE بشكل مستقل.

من بين مكوّنات المتلازمة الاستقلابية يعدّ ارتفاع التوتر الشرياني وارتفاع الشحوم الثلاثية الأكثر ارتباطاً ب SLE [63].

3-2- علاقة المتلازمة الاستقلابية بفعالية الذئبة الحمامية الجهازية:

من غير الواضح حتى الآن فيما إذا كانت فعالية الذئبة الحمامية الجهازية عامل خطر لتطور المتلازمة الاستقلابية أو العكس [10]. فما تزال الدراسات التي تُعنى بالعلاقة بينهما قليلة [66]، وجد عدد من الدراسات أن للمتلازمة الاستقلابية عند مرضى SLE تأثيراً هاماً على فعالية المرض وأذية الأعضاء [9].

تُشكّل المتلازمة الاستقلابية حالة ما قبل التهابية تتميز بزيادة مستويات الأديبوكينات وأهمها (العامل المنخر للورم $(TNF-\alpha)$ ، الانترلوكين 6 $(IL-6)$ ، لبتين، ريزستين، مُثَبِّط مُفَعِّل البلاسمينوجين...) ومتفاعلات الطور الحاد CRP، في المقابل يُظهر مرضى SLE مستويات عالية من $TNF-\alpha$ ، مُثَبِّط مُفَعِّل البلاسمينوجين، $IL-6$ ، و CRP. تُشكّل حالة اضطراب تنظيم الأديبوكينات هذه صفة مشتركة بين الذئبة الحمامية الجهازية والمتلازمة الاستقلابية، مما يقترح وجود علاقة معقّدة بين المناعة الذاتية، البدانة، الالتهاب، والتصلب العصيدي [17] (الشكل 3)، أي أن الالتهاب قد يكون العامل المحرّض للمتلازمة الاستقلابية وتغيير حالة الفعالية لدى مرضى SLE.

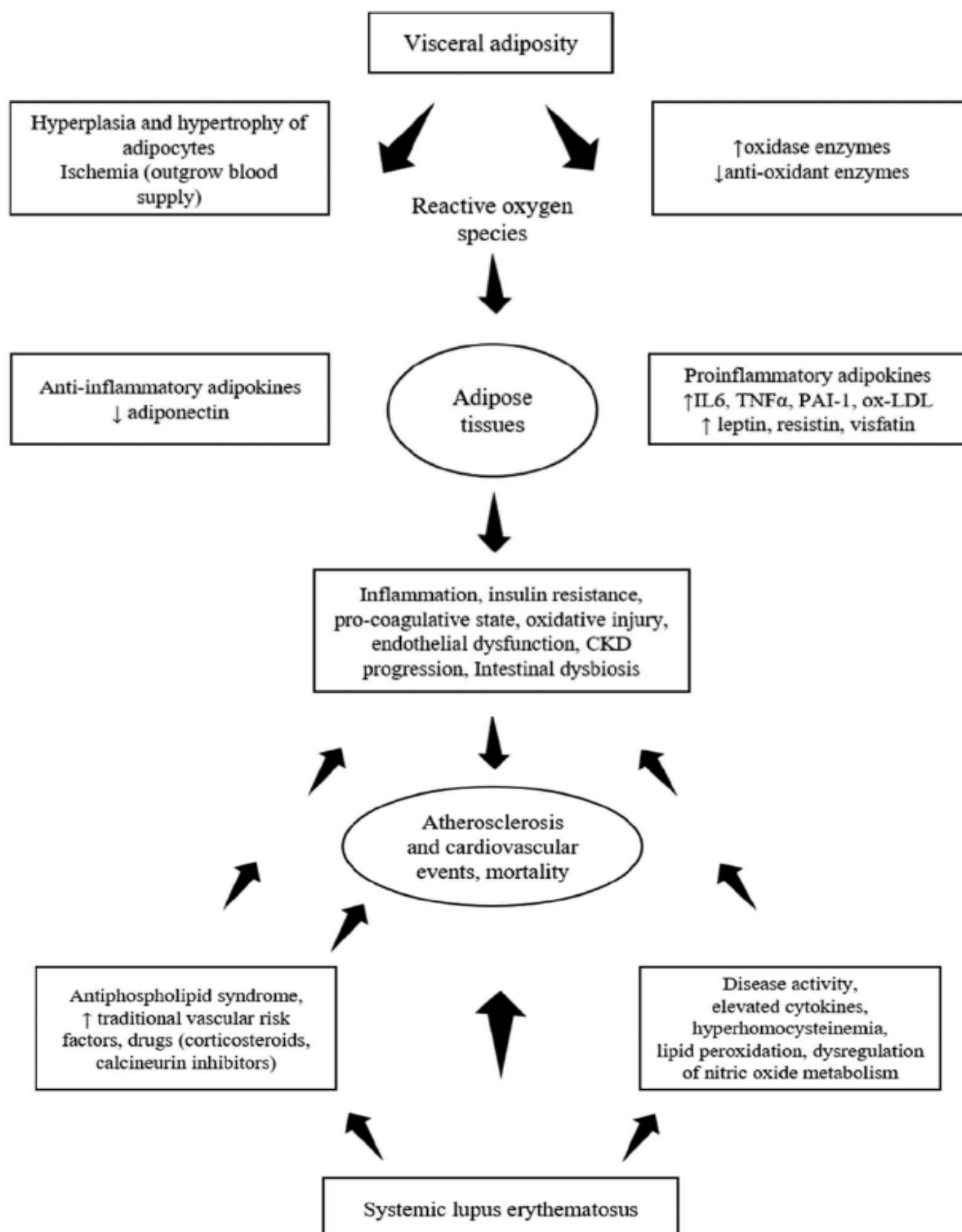
تترافق المتلازمة الاستقلابية بشكل واضح مع زيادة في أذية الأعضاء خاصة الكلية، ولكن من غير المعروف إذا كانت المتلازمة الاستقلابية تؤدي إلى زيادة أذية الأعضاء أو أنها تحدث نتيجة الإصابة شديدة النمط من SLE [67].

لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية خطر كبير لتطور الإصابة الكلوية والقصور الكلوي حتى بغياب وجود الداء السكري، حيث أن الأديبوكينات المفزعة تزيد من إصابة الأوعية الدقيقة في الكلية فضلاً عن زيادة نمو النسيج الضام وحدوث التليف، ويزداد هذا الخطر عند مرضى SLE [63]،

تظهر أضرار الفوسفوليبيد لدى حوالي 40% من مرضى SLE، ثلث مرضى متلازمة أضرار الفوسفوليبيد لديهم متلازمة استقلابية مما يرفع خطر الحوادث الوعائية أكثر من 80% [63].

تُشكّل المتلازمة الاستقلابية عامل خطر مستقل للحوادث القلبية الوعائية في مرضى SLE، كما تُؤدّي إلى زيادة أعراض القلق والاكتئاب لديهم أي تُسيء إلى نوعية حياتهم [67].

أظهرت بعض الدراسات أن استخدام مضادات الملاريا قد يقي من حدوث المتلازمة الاستقلابية، وذلك بسبب خصائصها المضادة للالتهاب والخافضة للشحوم [68].



الشكل (3): الآلية المرضية المشتركة بين SLE والمتلازمة الاستقلابية [63]

3-3- تأثير مكونات المتلازمة الاستقلابية على فعالية الذئبة الحمامية الجهازية:

إن نسبة حدوث ارتفاع التوتر الشرياني، والداء السكري، وارتفاع الشحوم، والتصلب العصيدي لدى مرضى SLE أعلى بشكل واضح مقارنة بعامة السكان [13]. تؤثر مكونات المتلازمة الاستقلابية على فعالية الذئبة الحمامية الجهازية بآليات مختلفة:

3-3-1 البدانة:

البدانة ($BMI \leq 30$ كغ/م²) شائعة عند مرضى SLE حيث تُشاهد في 26-32% من المرضى [69]. ولكن من غير المعروف فيما إذا كانت البدانة أو زيادة BMI يترافق بشكل مستقل مع زيادة خطر تطوّر SLE. لوحظ ارتفاع كبير بالسيتوكينات الالتهابية لدى مرضى SLE البدينين [63]، كما كانت أعراض التعب والألم والاكتئاب والاضطرابات المعرفية لديهم تفوق مرضى SLE غير البدينين [69].

3-3-2 اضطراب الشحوم:

إن حوالي 36% من مرضى SLE لديهم ارتفاع بالكوليسترول الكلي، والبروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL، والشحوم الثلاثية TG، وانخفاض البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL عند تشخيص SLE، ترتفع هذه النسبة إلى نحو 60% خلال ثلاث سنوات من التشخيص [70]. يؤثر اضطراب مستويات الشحوم على فعالية SLE ويلاحظ عادة عند التشخيص قبل بدء العلاج [71].

أظهرت الدراسات أن عيار الكوليسترول الكلي < 5.2 ممول/ل يمكن أن يتنبأ بحدوث الداء القلبي الإكليلي لدى مرضى SLE، حيث أنّ 24% من مرضى ارتفاع الكوليسترول الكلي لديهم داء قلبي وعائي مقابل 3% من المرضى طبيعياً نسبة الكوليسترول [13].

3-3-3- ارتفاع التوتر الشرياني:

ارتفاع التوتر الشرياني شائع بين مرضى SLE ويصل إلى 40% تحت عمر 40 سنة [63]، وهذا يعود بشكل جزئي للإصابة الكلوية المزمنة والتهاب الكلية الذئبي فضلاً عن استخدام بعض العلاجات كالستيروئيدات القشرية، ومضادات الالتهاب اللاستيرويدية، ومثبطات الكالسينورين [72].

اللبتين أحد الأديبوكينات التي تؤثر على التوتر الشرياني نتيجة تأثيره على التقبض الوعائي وإعادة امتصاص الصوديوم الكلوي. إن ارتفاع مستويات اللبتين مُؤكّد عند مرضى SLE ممّا يقترح دوره في المشاركة في حدوث ارتفاع التوتر الشرياني [63].

3-3-4- ارتفاع سكر الدم:

أظهرت الدراسات زيادة مقاومة الأنسولين وارتفاع مستويات سكر الدم لدى مرضى SLE على الرغم من سلامة وظيفة خلايا بيتا في البنكرياس [73]. ترتبط زيادة مقاومة الأنسولين بالبدانة الجذعية، وارتفاع التوتر الشرياني، واستخدام الستيروئيدات القشرية، وارتفاع المشعرات الالتهابية ممّا يؤكد دور الالتهاب المزمن في تطور مقاومة الأنسولين [74].

لذلك وبسبب اختلاطات SLE وانتشار المتلازمة الاستقلابية، تُعدّ الأبحاث التي تدرس الترافق بينهما مهمّة في تقييم الفعالية والخطورة والتدبير، وإحدى المفاتيح الهادفة لتحسين سير الذئبة الحمامية الجهازية [75].

القسم العملي

1- خلفية البحث وأهميته:

الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) (Systemic Lupus Erythematosus) هي مرض مناعي ذاتي متعدد الأجهزة، يصيب النساء أكثر خاصة في سن النشاط التناسلي^[1]. يتصف سير المرض بفترات من الهجوع والفعالية، وعلى الرغم من أن الآلية المرضية غير مفهومة بشكل كامل إلا أن هناك عوامل عديدة وراثية وبيئية ومناعية تتدخل في حدوث الاضطراب المناعي^[2]. كما تتميز الذئبة الحمامية الجهازية بطيف واسع من التظاهرات السريرية التي تؤثر على جميع الأعضاء والأنسجة تقريباً^[3].

المتلازمة الاستقلابية هي عبارة عن مجموعة من الاضطرابات التي تشمل مقاومة الأنسولين، والبدانة الجذعية، واضطرابات الشحوم، وارتفاع التوتر الشرياني، تتشارك فيما بينها بالسبل والآليات المرضية وبعض الوسائط الداخلية. أظهرت الدراسات خطر تطور الداء السكري والحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية^[4].

وجد عدد من الدراسات أن للمتلازمة الاستقلابية عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية تأثيراً هاماً على فعالية المرض وأذية الأعضاء^[9]، وبالتالي قد يكون لتقييم وعلاج المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها عند مرضى SLE دورٌ في الحد من فعالية المرض وسيره في المستقبل.

وبسبب انتشار المتلازمة الاستقلابية بشكل هام عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية (16%-

41%)^[8]، ركزت الأبحاث على مقارنة العلاقة بين وجودها وفعالية المرض.

2- هدف البحث:

دراسة العلاقة بين وجود المتلازمة الاستقلابية وفعالية المرض عند عينة من المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية المراجعين لمستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق.

3- مناهج البحث وأدواته:

3-1- مكان وزمان الدراسة:

المكان: مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي في مدينة دمشق.

الزمان: في المدة مابين شهري تشرين الثاني 2021 وتشرين الثاني 2022.

3-2- تصميم الدراسة:

مقطعية مستعرضة (cross sectional study)

3-3- معايير الاشتمال والاستبعاد:

معايير الاشتمال: مرضى الذئبة الحمامية الجهازية المُشَخَّصين وفقاً لمعايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) لعام 2019^[14] والذين أعمارهم ≤ 18 سنة بعد موافقتهم على المشاركة بالبحث.

معايير الاستبعاد:

- المرضى الحوامل أو في الفترة بعد الولادة لمدة ستة أشهر (لعدم إمكانية تقييم وجود بدانة

جذعية)

- المرضى الذين لديهم أمراض مناعية أخرى

3-4 - حجم العينة:

تم إدخال كل مرضى الذئبة الحمامية الجهازية المراجعين للمستشفيات والذين يحققون معايير الاشتمال.

تم حساب حجم العينة عبر موقع www.raosoft.com وكان الحجم 80 مريضاً مع فاصلة ثقة 95% وقيمة تنبؤية 0.05.

لم نتوصل إلى حجم العينة النهائي، فكان الحجم 70 مريضاً.

3-5 - طريقة الدراسة:

أُجريت الدراسة على المرضى المراجعين لعيادة وشعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في أثناء مدة الدراسة المذكورة، كان جميع المرضى على دراية تامة بالدراسة، وقد أُخذت موافقتهم المستتيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية.

وُضع تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية وفقاً لمعايير الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم (EULAR) والكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR) لعام 2019 ^[14] (الجدول 2 و 3).

شُخص وجود المتلازمة الاستقلابية اعتماداً على معايير البرنامج الوطني للتقيني للكلسترول عام 2005 ^[15] (NCEP\ ATPIII) (الجدول 6) وذلك عن طريق:

- سحب دم وريدي لجميع المرضى صباحاً بعد صيام 12 ساعة وإجراء تحاليل (الكلسترول، والشحوم ثلاثية، والبروتين الشحمي عالي الوزن الجزيئي، وسكر الدم).
- قياس الضغط الشرياني الانقباضي والانقباضي بعد راحة لمدة 5 دقائق.
- قياس محيط الخصر أثناء الوقوف بمستوى الشوك الحرقفي حول البطن دون الضغط على الجلد وذلك في نهاية زفير طبيعي.

- قياس الوزن والطول وحساب مؤشر كتلة الجسم (BMI) بتقسيم الوزن على مربع الطول (كغ/متر مربع).

مع استجواب جميع المرضى حول تناول أدوية خافضة للضغط أو الشحوم أو السكر.

وبناء على ذلك قُسم المرضى إلى مجموعتين:

- مجموعة أولى: مرضى ذئبة حمامية جهازية مع وجود متلازمة استقلابية
- مجموعة ثانية: مرضى ذئبة حمامية جهازية دون وجود متلازمة استقلابية

تمّ تقييم كل المرضى وفحصهم بشكل كامل بعد أخذ القصة المرضية والدوائية المفصلة مع تقييم فعالية الذئبة الحمامية الجهازية عند مجموعتي المرضى حسب مؤشر SLEDAI ^[16] (الجدول 5)، بعد إجراء التحاليل المخبرية اللازمة لحسابه (تعداد الدم الكامل، وفحص بول وراسب، والبروتين في جمع بول 24 ساعة، وعيار المتممة (C3-C4)، وأضداد الحمض النووي Anti-dsDNA).

قُسمت كلتا المجموعتين حسب شدة الفعالية إلى ثلاثة أذرع:

- مجموعة أولى: المرضى الهاجعين وذوي الفعالية الخفيفة معاً: $SLEDAI \leq 5$
- مجموعة ثانية: المرضى ذوي الفعالية المتوسطة: $6 \leq SLEDAI \leq 10$
- مجموعة ثالثة: المرضى ذوي الفعالية الشديدة: $SLEDAI > 10$

3-6 - الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

3-7- التحليل الإحصائي:

أُجري التحليل باستخدام برنامج (SPSS) (Statistical Package for the Social Sciences) النسخة رقم 25، بعد إدخال البيانات الورقية إلى قاعدة بيانات حاسوبية باستخدام برنامج (Excel 10). اعتُبرت القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

- بالنسبة للمتغيرات الفئوية قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية، والأشكال البيانية.
- بالنسبة للمتغيرات المتواصلة قمنا باستخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري، المجال).

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- اختبار ت ستودنت (t -student test) والتعبير عنه بـ " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة.
- اختبار كاي مربع (χ^2 -square) والتعبير عنه بـ " χ^2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزيع الطبيعي.

4- النتائج:

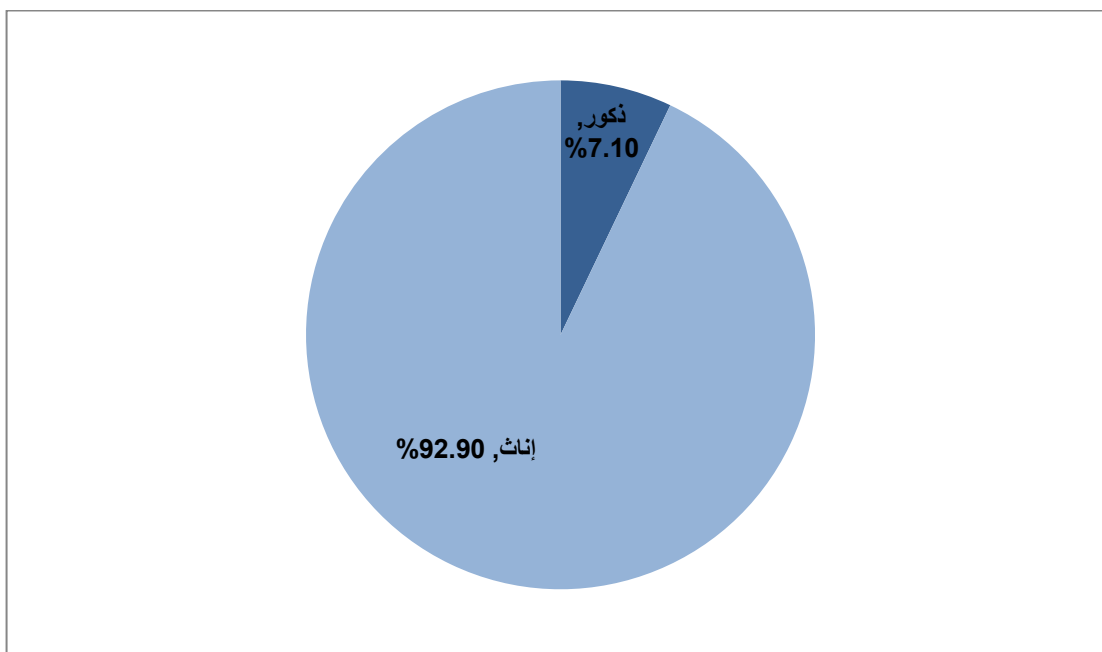
4-1- الخصائص الديموغرافية لمرضى البحث:

4-1-1- الجنس:

بلغ عدد الإناث في البحث 65 مريضة بنسبة 92.9% من عينة البحث، في حين بلغ عدد الذكور 5 مرضى فقط بنسبة 7.1%، كما هو موضح في الجدول (8) والشكل (4).

الجدول (8): توزع المرضى في عينة البحث حسب الجنس

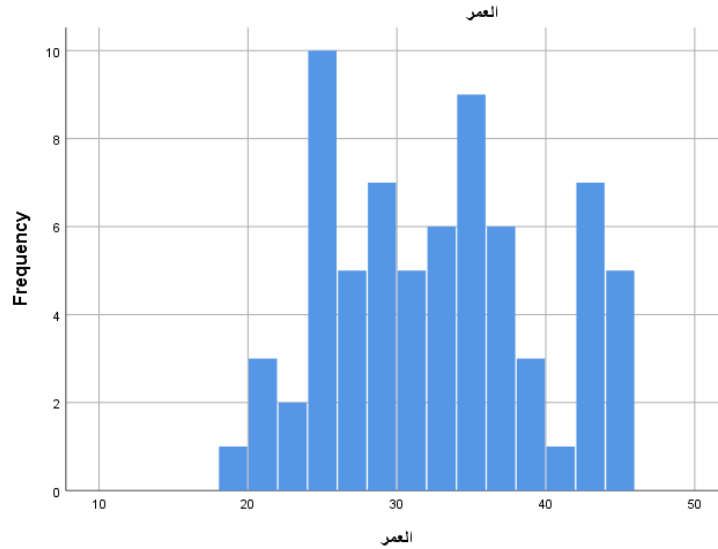
الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	5	7.1%
الإناث	65	92.9%
المجموع	70	100%



الشكل (4): توزع المرضى في عينة البحث حسب الجنس

4-1-2- العمر:

بلغ متوسط عمر مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث 32.19 ± 7.15 سنة، تراوحت الأعمار بين 19 و 45 سنة (الشكل 5).



الشكل (5): توزيع المرضى في عينة البحث حسب العمر

4-1-3- العمر عند التشخيص:

بلغ متوسط عمر مرضى الذئبة الحمامية الجهازية عند تشخيص المرض 27.79 ± 4.98 سنة، تراوحت الأعمار بين 18 و 37 سنة.

المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
27.79	4.98	18	37

4-1-4- مدة المرض:

بلغ متوسط مدة المرض لدى أفراد عينة البحث 2.96 ± 4.40 سنة، تراوحت المدة بين 1 و 11 سنة.

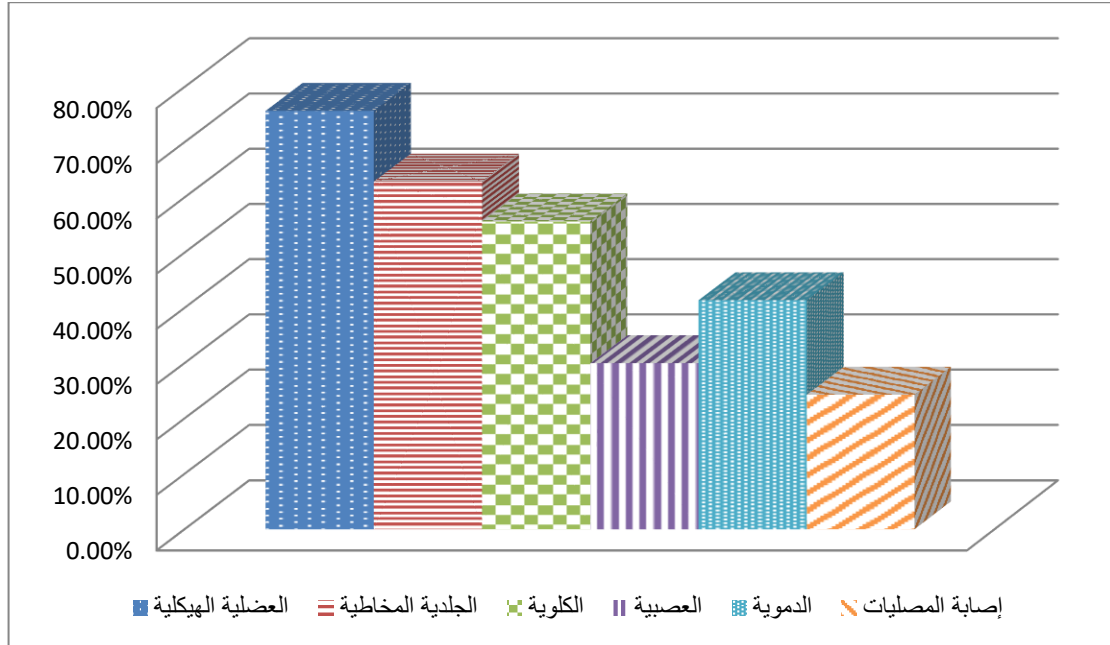
المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
4.40	2.96	1	11

4-2- الخصائص السريرية لمرضى البحث:

كانت التظاهرات العضلية الهيكلية هي الأشيع، تليها التظاهرات الجلدية المخاطية ثم الكلوية. يوضح الجدول (9) والشكل (6) المظاهر السريرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث.

الجدول (9): المظاهر السريرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث

النسبة المئوية	العدد	المظاهر السريرية
75.7%	53	العضلية الهيكلية
62.9%	44	الجلدية المخاطية
55.7%	39	الكلوية
30%	21	العصبية
41.4%	29	الدموية
24.3%	17	إصابة المصلية



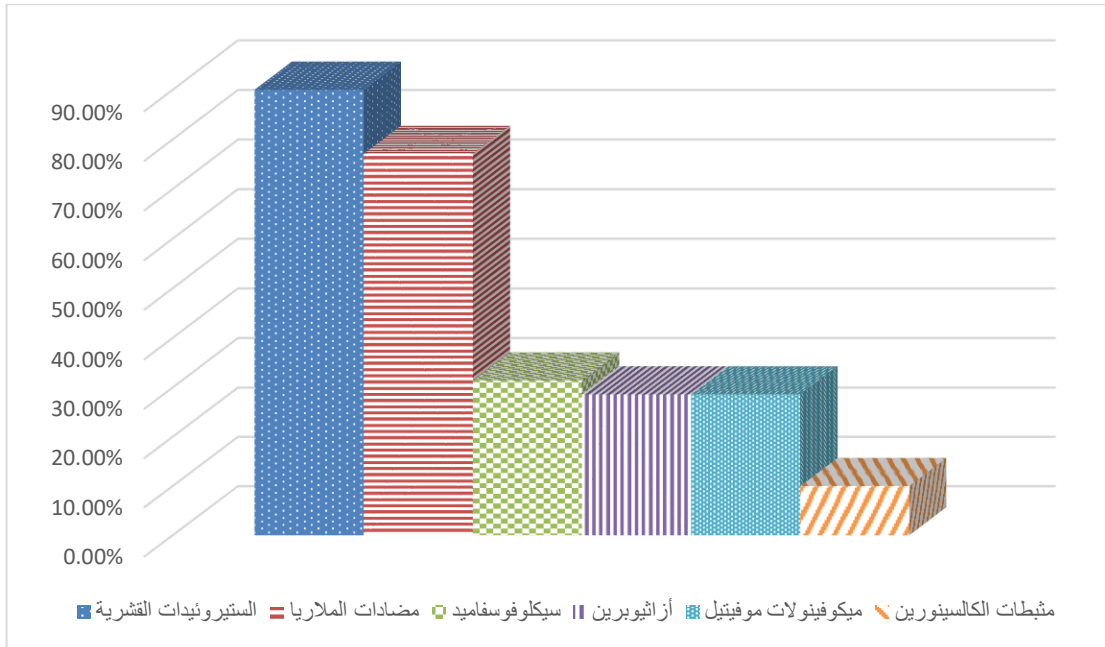
الشكل (6): المظاهر السريرية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث

4-3- الخصائص العلاجية لمرضى البحث:

كان معظم مرضى البحث (90%) موضوعين على علاج بالستيروئيدات القشرية. يوضح الجدول (10) والشكل (7) الخصائص العلاجية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث.

الجدول (10): الخصائص العلاجية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث

الخصائص العلاجية	العدد	النسبة المئوية
الستيروئيدات القشرية	63	90%
مضادات الملاريا	54	77.1%
سيكلوفوسفاميد	22	31.4%
أزاثيوبرين	20	28.6%
ميكوفينولات موفيتيل	20	28.6%
مثبطات الكالسينورين	7	10%



الشكل (7): الخصائص العلاجية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث

4-4- خصائص المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها لدى مرضى البحث:

4-4-1- التوتر الشرياني:

بلغ متوسط الضغط الانقباضي لدى مرضى العينة 133.43 ± 20.21 ملم زئبقي وتراوحت القيم بين 100 و 180 ملم زئبقي. في حين بلغ متوسط الضغط الانبساطي 82.71 ± 11.12 ملم زئبقي وتراوحت القيم بين 50 و 100 ملم زئبقي.

4-4-2- سكر الدم الصباحي:

بلغ متوسط رقم سكر الدم الصباحي لدى مرضى العينة 106.89 ± 37.51 ملغ/دل، وتراوحت القيم بين 71 و 320 ملغ/دل.

4-4-3- الشحوم الثلاثية TG:

بلغ متوسط رقم ال TG لدى أفراد عينة البحث 142.36 ± 36.99 ملغ/دل، وتراوحت القيم بين 80 و 260 ملغ/دل.

4-4-4- البروتين الشحمي عالي الوزن الجزيئي HDL:

بلغ متوسط رقم HDL لدى أفراد عينة البحث 47.41 ± 12.58 ملغ/دل، وتراوحت القيم بين 24 و 85 ملغ/دل.

4-4-5- مؤشر كتلة الجسم BMI:

كان متوسط مؤشر كتلة الجسم BMI لدى أفراد عينة البحث 26.04 ± 3.15 كغ/م²، وتراوحت القيم بين 20 و 32 كغ/م².

4-4-6- محيط الخصر:

كان متوسط محيط الخصر لدى أفراد عينة البحث 87.76 ± 5.57 سم، تراوحت القيم بين 79 و104 سم.

يُلخّص الجدول (11) خصائص مكونات المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى البحث.

الجدول (11): خصائص مكونات المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى البحث

المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة	
133.43	20.21	100	180	الضغط الانقباضي (ملم زئبقي)
82.71	11.12	50	100	الضغط الانبساطي (ملم زئبقي)
106.89	37.51	71	320	سكر صباحي (ملغ/دل)
142.36	36.99	80	260	الشحوم الثلاثية (ملغ/دل)
47.41	12.58	24	85	البروتين الشحمي عالي الوزن الجزئي (ملغ/دل)
26.04	3.15	20	32	مشعر كتلة الجسم (كغ/م ²)
87.76	5.57	79	104	محيط الخصر (سم)

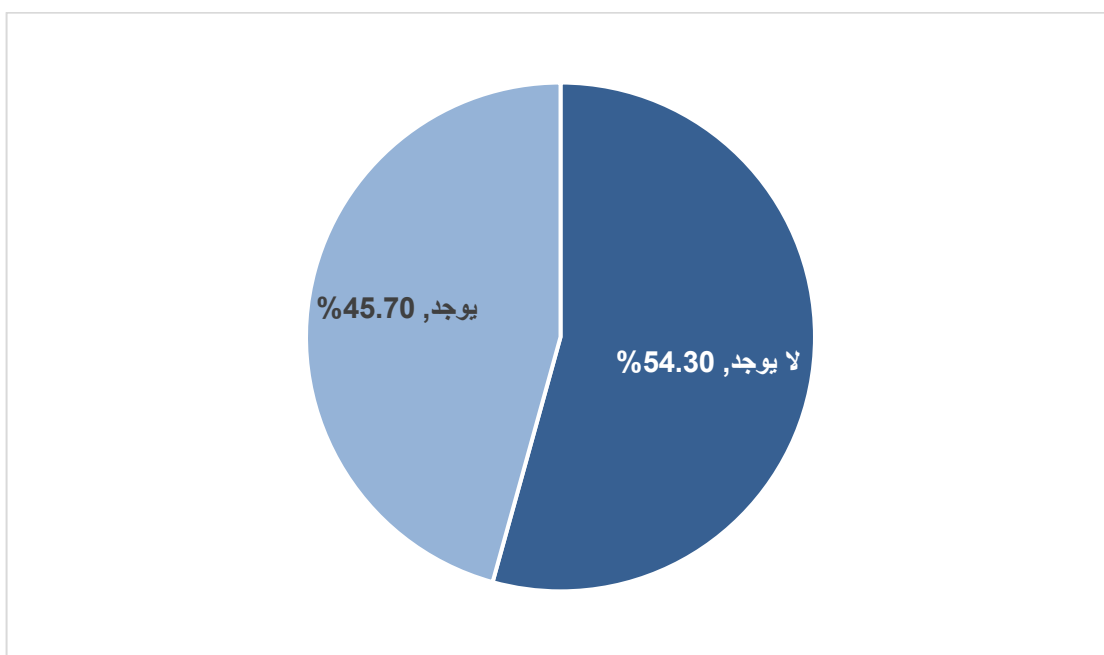
4-4-7- وجود المتلازمة الاستقلابية:

بلغ عدد مرضى المتلازمة الاستقلابية في البحث 32 مريضاً بنسبة 45.7%، كما هو موضح في

الجدول (12) والشكل (8).

الجدول (12): توزع المرضى في عينة البحث تبعاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

المتلازمة الاستقلابية	العدد	النسبة المئوية
لا يوجد	38	54.3%
يوجد	32	45.7%
المجموع	70	100%



الشكل (8): توزع المرضى في عينة البحث تبعاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

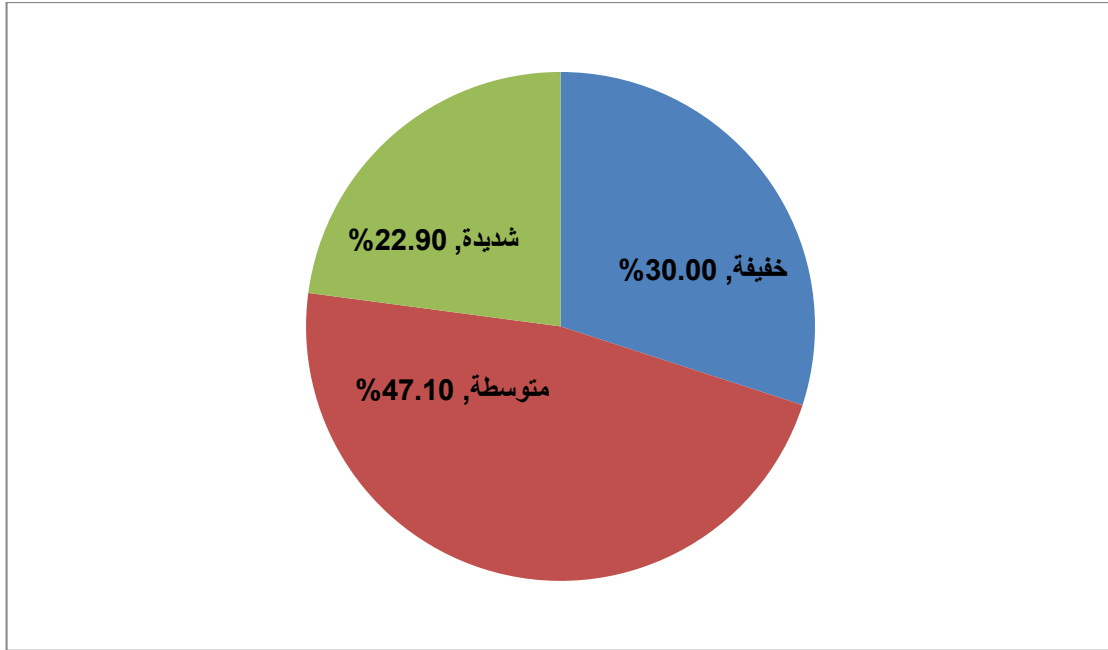
4-5- مشعر فعالية الذئبة الحمامية الجهازية لدى مرضى البحث:

كانت النسبة الأعلى للفعالية المتوسطة (47.1%) يليها الخفيفة (30%) ثم الشديدة (22.9%).

يوضح الجدول (13) والشكل (9) توزع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث وفقاً لـ SLEDAI.

الجدول (13): توزع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث وفقاً لـ SLEDAI

النسبة المئوية	العدد	تصنيف SLEDAI
30%	21	هاجع - فعالية خفيفة
47.1%	33	فعالية متوسطة
22.9%	16	فعالية شديدة
100%	70	المجموع



الشكل (9): توزع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في البحث وفقاً لـ SLEDAI

4-6- مقارنة الخصائص الديموغرافية وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية:

4-6-1- العمر:

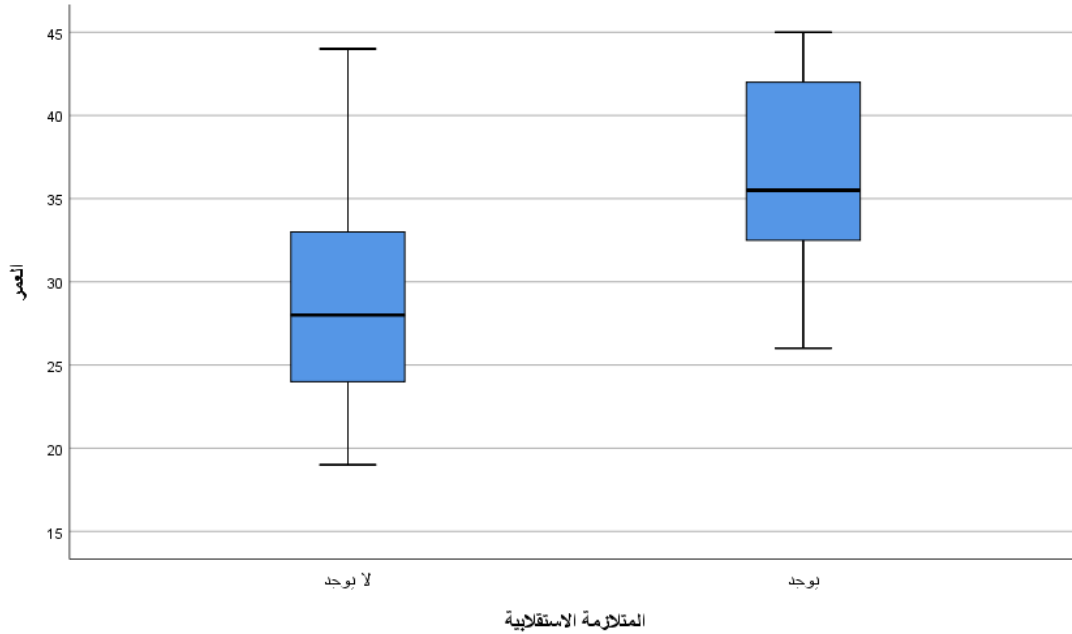
يوضح الجدول (14) والشكل (10) مقارنة متوسط عمر مرضى SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية. ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-Test:

الجدول (14): مقارنة عمر مرضى SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي للعمر	العدد	
6.37	28.89	38	لا يوجد متلازمة استقلابية
6.02	36.09	32	يوجد متلازمة استقلابية

P-value < 0.001

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط عمر مرضى SLE بين وجود وعدم وجود المتلازمة الاستقلابية، حيث كان مرضى SLE بوجود المتلازمة الاستقلابية أكبر عمراً من مرضى SLE دون وجود المتلازمة الاستقلابية.



الشكل (10): مقارنة عمر مرضى SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

4-6-2- العمر عند التشخيص:

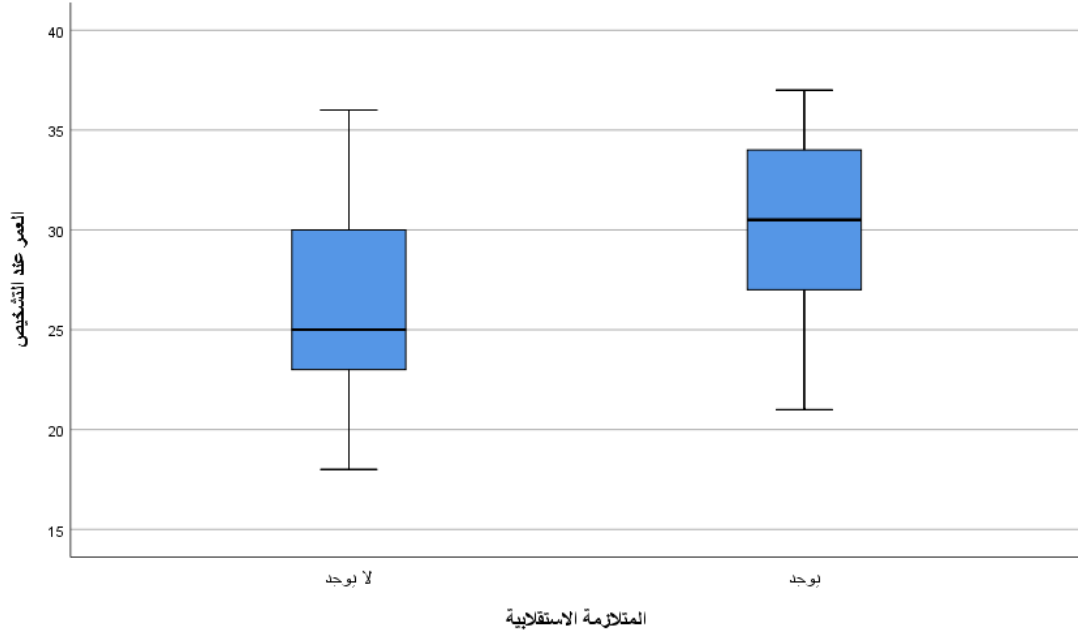
يوضح الجدول (15) والشكل (11) مقارنة متوسط عمر مرضى SLE عند تشخيص المرض وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية. ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-Test:

الجدول (15): مقارنة عمر مرضى SLE عند التشخيص وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي للعمر عند التشخيص	العدد	
4.57	25.95	38	لا يوجد متلازمة استقلابية
4.60	29.97	32	يوجد متلازمة استقلابية

$$P\text{-value} = 0.001 < 0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط عمر مرضى SLE عند تشخيص المرض بين وجود وعدم وجود المتلازمة الاستقلابية، حيث كان مرضى SLE بوجود المتلازمة الاستقلابية أكبر عمراً عند التشخيص من مرضى SLE دون وجود المتلازمة الاستقلابية.



الشكل (11): مقارنة عمر مرضى SLE عند التشخيص وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

4-6-3- مدة المرض:

يوضح الجدول (16) والشكل (12) مقارنة متوسط مدة المرض وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-Test:

الجدول (16): مقارنة متوسط مدة المرض وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

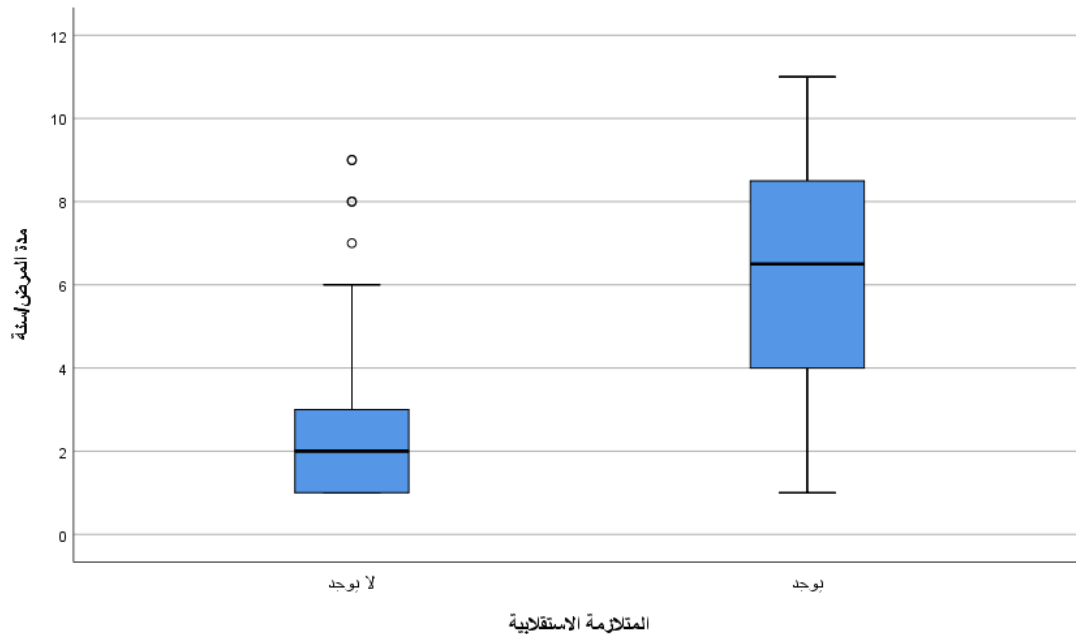
الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي لمدة المرض	العدد	
2.43	2.95	38	لا يوجد متلازمة استقلابية
2.60	6.13	32	يوجد متلازمة استقلابية

P-value < 0.001

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط مدة المرض بين وجود وعدم وجود المتلازمة الاستقلابية

لدى مرضى SLE، حيث كانت مدة المرض لدى مرضى SLE بوجود المتلازمة الاستقلابية أطول

مقارنة بمرضى SLE دون وجود متلازمة استقلابية.



الشكل (12): مقارنة متوسط مدة المرض وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

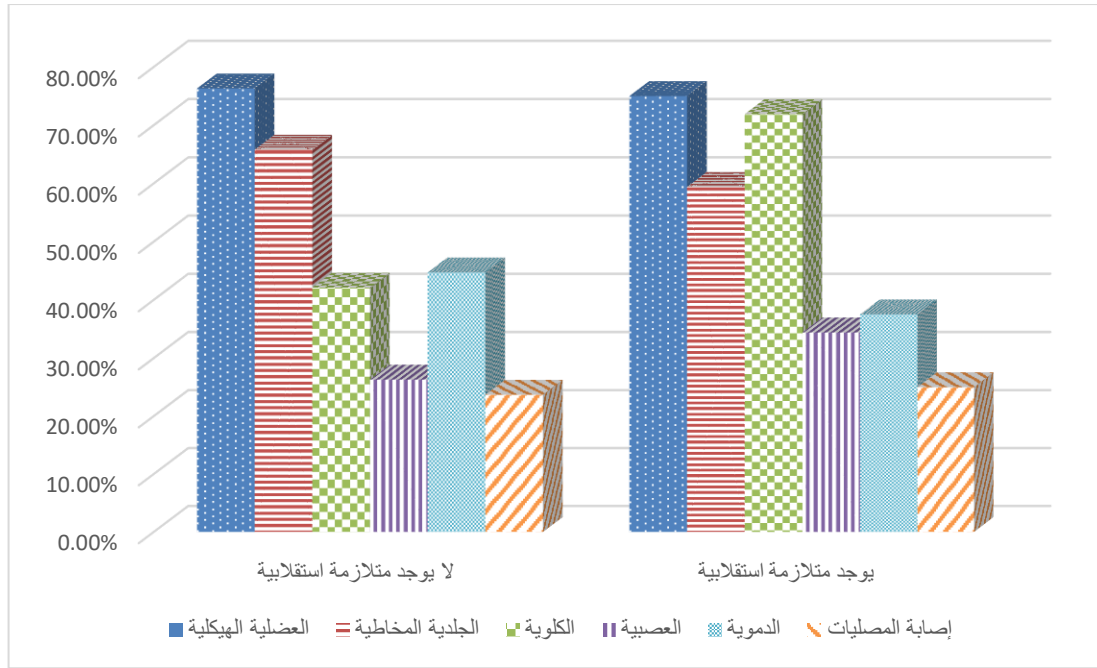
4-7- مقارنة المظاهر السريرية وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية:

يوضح الجدول (17) والشكل (13) توزع المظاهر السريرية للذببة الحمامية الجهازية وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية. لمعرفة الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات في كل تظاهر تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square (X^2 -test):

الجدول (17): توزع المظاهر السريرية ل SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

المظاهر السريرية	لا يوجد متلازمة استقلابية (38 مريضاً)	يوجد متلازمة استقلابية (32 مريضاً)	P-value
العضلية الهيكلية	29 (76.3%)	24 (75%)	0.898
الجلدية المخاطية	25 (65.8%)	19 (59.4%)	0.580
الكلوية	16 (42.1%)	23 (71.9%)	0.012
العصبية	10 (26.3%)	11 (34.4%)	0.464
الدموية	17 (44.7%)	12 (37.5%)	0.540
إصابة المصليات	9 (23.7%)	8 (25%)	0.898

من بين التظاهرات السريرية للذببة الحمامية الجهازية، يوجد فرق هام إحصائياً بين الإصابة الكلوية ووجود المتلازمة الاستقلابية ($P=0.012$). حيث وجدت الإصابة الكلوية لدى 71.9% من مرضى المتلازمة الاستقلابية مقابل 42.1% لدى المرضى دون وجود متلازمة استقلابية. أما باقي المظاهر السريرية فلا يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود وعدم وجود المتلازمة الاستقلابية.



الشكل (13): توزيع المظاهر السريرية ل SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

4-8- مقارنة الخصائص العلاجية وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية:

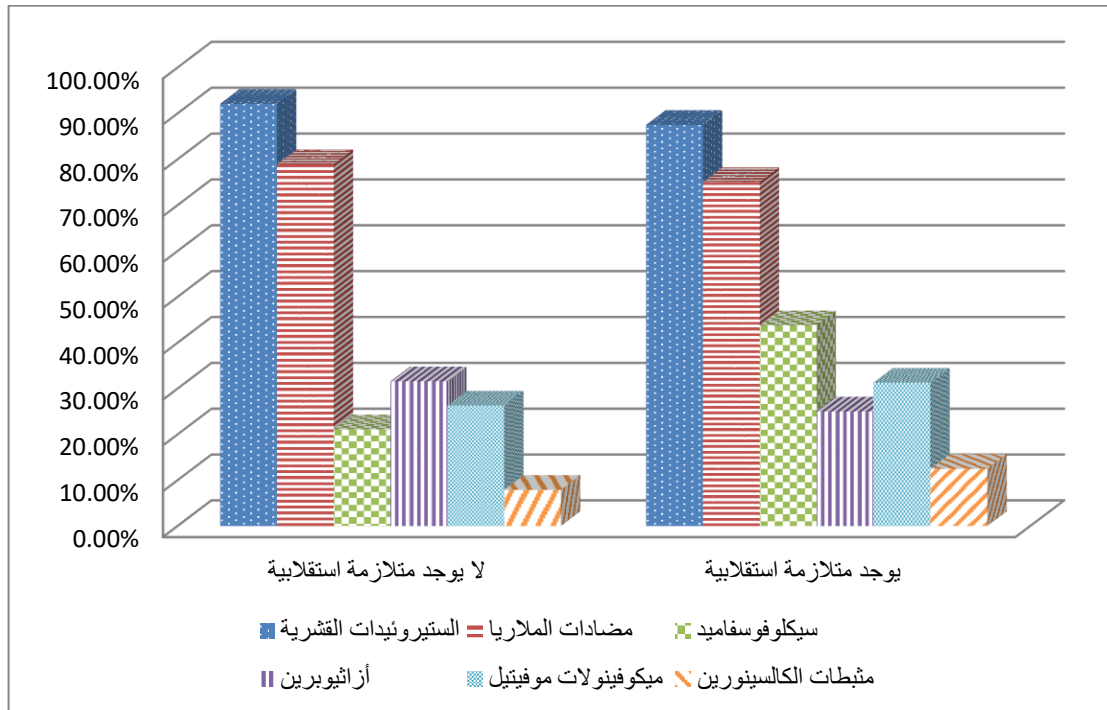
يوضح الجدول (18) والشكل (14) مقارنة الخصائص العلاجية لمرضى الذئبة الحمامية الجهازية وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية. ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات في العلاجات تم إجراء اختبار

Pearson Chi-Square (X^2 -test):

من بين علاجات الذئبة الحمامية الجهازية، يوجد فرق هام إحصائياً بين سيكلوفوسفاميد ووجود المتلازمة الاستقلابية ($P=0.042$). حيث عُولج مرضى SLE مع وجود متلازمة استقلابية بنسبة أكبر من السيكلوفوسفاميد مقارنة مع المرضى دون وجود متلازمة استقلابية (43.8% مقابل 21.1%). أما باقي العلاجات فلا يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود وعدم وجود المتلازمة الاستقلابية.

الجدول (18): مقارنة الخصائص العلاجية وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

الخصائص العلاجية	لا يوجد متلازمة استقلابية (38 مريضاً)	يوجد متلازمة استقلابية (32 مريضاً)	P-value
الستيروئيدات القشرية	35 (92.1%)	28 (87.5%)	0.695
مضادات الملاريا	30 (78.9%)	24 (75%)	0.695
سيكلوفوسفاميد	8 (21.1%)	14 (43.8%)	0.042
أزاثيوبرين	12 (31.6%)	8 (25%)	0.544
ميكوفينولات موفيتيل	10 (26.3%)	10 (31.3%)	0.649
مثبطات الكالسينورين	3 (7.9%)	4 (12.5%)	0.695



الشكل (14): مقارنة الخصائص العلاجية وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

4-9- مقارنة فعالية الذئبة وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية:

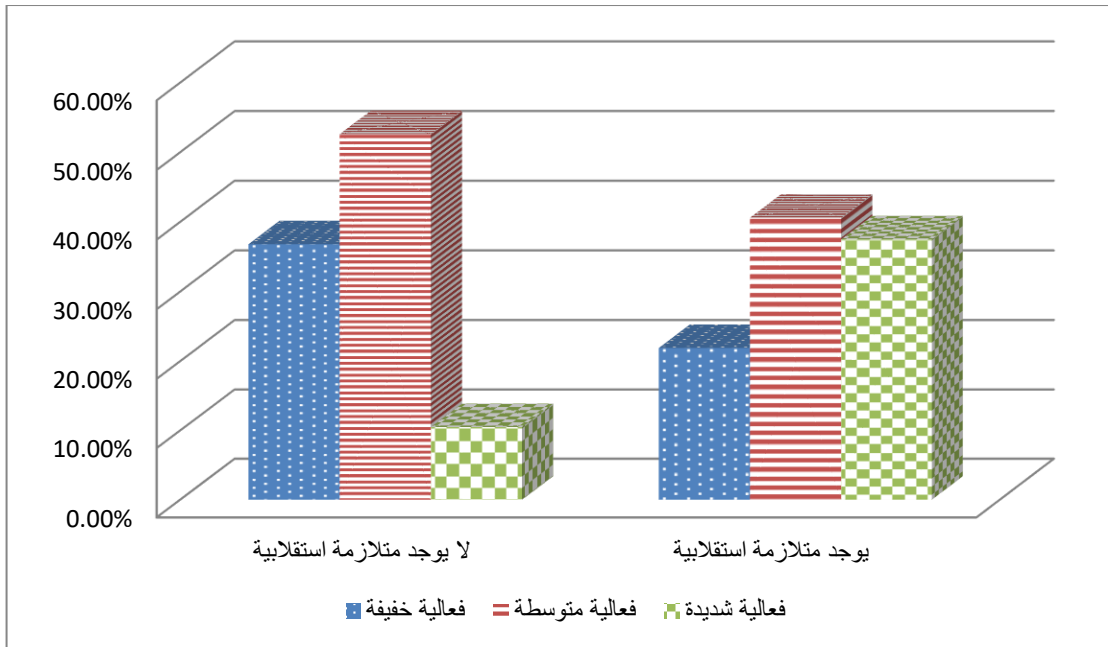
يوضح الجدول (20) والشكل (15) مقارنة لفعالية الذئبة الحمامية الجهازية (نتيجة SLEDAI) وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية. ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات تم إجراء اختبار (X^2 -test):

الجدول (20): مقارنة فعالية SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

نتيجة SLEDAI	لا يوجد متلازمة استقلابية	يوجد متلازمة استقلابية	المجموع
هجوم - فعالية خفيفة	14 (36.8%)	7 (21.9%)	21 (30%)
فعالية متوسطة	20 (52.6%)	13 (40.6%)	33 (47.1%)
فعالية شديدة	4 (10.5%)	12 (37.5%)	16 (22.9%)
المجموع	38 (100%)	32 (100%)	70 (100%)

$$P\text{-value} = 0.025 < 0.05$$

وجدت علاقة هامة إحصائياً بين المتلازمة الاستقلابية ونتيجة SLEDAI، حيث كان لمرضى SLE مع وجود المتلازمة الاستقلابية تواتر أكبر من المرض ذي الفعالية الشديدة مقارنة بمرضى SLE دون وجود متلازمة استقلابية ($P < 0.05$).



الشكل (15): مقارنة فعالية SLE وفقاً لوجود المتلازمة الاستقلابية

5- المناقشة:

5-1- انتشار المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية:

كانت نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية في هذه الدراسة 45.7% وهي قريبة من النسبة المشاهدة في عدة دراسات منها دراسة (Hamam et al) [11] 45.9% عام 2018 في مصر، ودراسة (Medeiros et al) [10] 45.2% عام 2016 في البرازيل. ولكنها أعلى من المعدلات العالمية المسجلة، ففي دراسة تحليل تلوي (meta-analysis) أجراها (Sun et al) [65] عام 2017 شملت 47 دراسة قارنت اختلاف نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى مرضى SLE باختلاف التوزع الجغرافي، وكانت 21% في أوروبا، 25% شمال الولايات المتحدة الأمريكية و35% جنوبها، 26% آسيا، 38% إفريقيا.

إن اختلاف نسب الانتشار يعود إلى تنوع الأعراق، دور الوراثة، نمط الحياة والتغذية، فضلاً عن اختلاف التعاريف المستخدمة لتشخيص المتلازمة الاستقلابية [8].

عام 2020، أجرى (Jin LR) [13] وزملاؤه دراسة في الصين وكانت نسبة الانتشار 27.14%، كما أجرى (Apostolopoulos) [12] وزملاؤه في العام ذاته دراسة في استراليا ووجدت المتلازمة الاستقلابية لدى 29% من مرضى SLE.

كما هو متوقع، وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً في جميع مكونات المتلازمة الاستقلابية بين مجموعتي المرضى ($P\text{-value} < 0.05$). كان انخفاض البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL المكون الأشيع لدى مرضى SLE مع وجود متلازمة استقلابية بنسبة 84% من المرضى، يليه ارتفاع التوتر الشرياني 72%، بدانة جذعية 56%، ارتفاع الشحوم الثلاثية 50%، وارتفاع سكر الدم الصباحي 44%. كذلك مشعر كتلة الجسم BMI كان أعلى لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية.

لبيان تأثير الذئبة الحمامية الجهازية على انتشار المتلازمة الاستقلابية تم إجراء مقارنة مع دراسة (Ramadan et al) [76] التي أُجريت في سوريا عام 2016، حيث كانت نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية لدى الإناث البالغات بعمر بين 25 و 39 سنة (الفئة العمرية الأقرب لدراستنا) 14.6% مقارنة مع 45.7% في دراستنا، ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار X^2 -test وكان $P\text{-value} < 0.001$ أي أن انتشار المتلازمة الاستقلابية أعلى لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية بفرق هام إحصائياً.

5-2- العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية والعمر ومدة المرض لدى مرضى SLE:

أظهرت دراستنا أن المتلازمة الاستقلابية تترافق بشكل هام إحصائياً مع تقدّم العمر، والعمر المتأخر عند التشخيص، وزيادة مدة المرض ($P\text{-value} < 0.05$). تتوافق نتائج دراستنا بذلك مع العديد من الدراسات العالمية مثل دراسة (Medeiros et al) [10]، ودراسة (Negron et al) [7] وهي دراسة مقطعية مستعرضة أُجريت في بورتو ريكو عام 2008 شملت 204 مريضاً بمرض ذئبة حمامية جهازية وكانت المتلازمة الاستقلابية تترافق بشكل هام مع تقدم العمر ومدة المرض.

في حين وجدت دراسة (Hammam et al) [11] أن المتلازمة الاستقلابية تترافق مع تقدّم العمر والعمر المتأخر عند التشخيص لكن دون ترافق هام مع مدة المرض.

خلافًا لما سبق، لم تجد دراسة (Jin LR et al) [13] أي علاقة هامة إحصائياً بين المتلازمة الاستقلابية والعمر ومدة المرض.

5-3- العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية والتظاهرات السريرية في SLE:

أظهرت دراستنا أن المتلازمة الاستقلابية تترافق بشكل هام إحصائياً فقط مع الإصابة الكلوية من بين التظاهرات السريرية في سياق الذئبة الحمامية الجهازية ($P=0.012$). تتوافق بذلك نتائج الدراسة مع العديد من الدراسات العالمية منها دراسة (Medeiros et al) ^[10] التي وجدت التهاب الكلية الذئبي لدى 62.1% من مرضى المتلازمة الاستقلابية و 38.7% من المرضى دون وجود متلازمة استقلابية مع فرق هام إحصائياً ($P=0.005$).

وفي دراسة (Parker et al) ^[77] عام 2013، التي ضمت 1494 مريض ذئبة حمامية جهازية تمت دراستهم في 11 دولة في شمال الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا وآسيا، ترافقت المتلازمة الاستقلابية بشكل هام مع الإصابة الكلوية.

في حين أظهرت دراسة (Jin LR et al) ^[13] ترافق هام بين المتلازمة الاستقلابية والإصابة الكلوية بالإضافة إلى التهاب المفاصل.

لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية خطر كبير لتطور الإصابة الكلوية والقصور الكلوي حتى بغياب وجود الداء السكري، حيث أن الأديبوكينات المفردة تزيد من إصابة الأوعية الدقيقة في الكلية فضلاً عن زيادة نمو النسيج الضام وحدوث التليف، ويزداد هذا الخطر عند مرضى SLE ^[63].

بخلاف دراستنا، لم تجد دراسة (Hammam et al) ^[11] أي ترافق هام مع الإصابة الكلوية، وإنّما كانت المظاهر العصبية النفسية مترافقة مع المتلازمة الاستقلابية.

ووجدت دراسة (Negron et al) ^[7] ارتباطاً هاماً فقط مع نقص الصفائح. كذلك دراسة

(Demir et al) ^[67] وجدت ارتباطاً هاماً مع نقص الصفائح والتهاب التامور.

5-4- العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية والعلاجات في SLE:

من بين العلاجات المستخدمة في الذئبة الحمامية الجهازية، وجدنا علاقة هامة إحصائياً بين المتلازمة الاستقلابية والسيكلوفوسفاميد ($P=0.042$)، حيث عُولج مرضى SLE مع وجود متلازمة استقلابية بنسبة أكبر من السيكلوفوسفاميد مقارنة مع المرضى دون وجود متلازمة استقلابية (43.8% مقابل 21.1%). وهذا يتوافق مع نتائج دراستي (Hamam et al) [11] و (Medeiros et al) [10].

يمكن تفسير ارتفاع عدد المرضى الذين يتلقون سيكلوفوسفاميد في مجموعة المتلازمة الاستقلابية من خلال الارتباط بين إصابة الكلية والمتلازمة الاستقلابية، حيث يُستخدم السيكلوفوسفاميد لعلاج مرضى التهاب الكلية الذئبي الحاد ويعتبر العلاج القياسي لمثل هذه الحالات.

على الرغم من خصائص مضادات الملاريا الخافضة للشحوم والمضادة للالتهاب [68]، لم نجد في دراستنا أي فرق هام إحصائياً عند استخدامها بين مجموعتي المرضى، وهذا يتوافق مع دراستي (Hamam et al) [11] و (Negron et al) [7]. في حين وجدت دراسة (Medeiros et al) [10] ودراسات أخرى أن لاستخدام مضادات الملاريا دوراً واقعياً من تطوّر المتلازمة الاستقلابية.

كذلك الأمر بالنسبة لاستخدام الستيروئيدات القشرية، على الرغم من دورها المثبت في زيادة مستويات الكوليسترول والبدانة وارتفاع التوتر الشرياني، لم تجد دراستنا ارتباطاً هاماً بين استخدامها وتطوّر المتلازمة الاستقلابية، بشكل مشابه لدراسة (Hamam et al) [11] ودراسة (Apostolopoulos et al) [12]، وبخلاف دراستي (Medeiros et al) [10] و (Negron et al) [7] التي وجدت أن استخدام البريدنيزولون ترافق بشكل هام مع المتلازمة الاستقلابية فقط عند إعطائه بجرعة يومية أكبر من 10 ملغ.

لم تجد دراسة (Demir et al) [67] أي ترافق هام بين المتلازمة الاستقلابية والعلاجات المستخدمة في SLE.

تقترح بعض الدراسات أن التأثير المعروف للبريدنيزولون والتأثير الواقي لهيدروكسي كلوروكين في الاضطرابات الاستقلابية معقد، حيث لوحظ زيادة في التأثير الخافض للشحوم لهيدروكسي كلوروكين لدى مرضى SLE الذين يتلقون علاج بالستيروئيدات القشرية، وكذلك كان تأثير الستيروئيدات القشرية الراجع للكولسترول أقل لدى مرضى SLE الذين يتلقون علاج بمضادات الملاريا [11].

5-5- العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية ومشعر فعالية المرض في SLE (SLEDAI):

أظهرت دراستنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين المتلازمة الاستقلابية ونتيجة SLEDAI، حيث كان لمرضى SLE مع وجود متلازمة استقلابية تواتر أكبر من المرض ذي الفعالية الشديدة مقارنة بمرضى SLE دون وجود متلازمة استقلابية ($P=0.025$). وكانت دراسات (Hamman et al) [11]، (Medeiros et al) [10]، (Parker et al) [77]، و (Jin LR et al) [13] قد أظهرت أيضاً ارتباطاً هاماً بين المتلازمة الاستقلابية ومشعر SLEDAI.

تسبب المتلازمة الاستقلابية حالة من الالتهاب المزمن نتيجة تحرر الأديوكينات من الخلايا الشحمية [5]، أهمها العامل المنخر للورم ($TNF-\alpha$)، البروتين الارتكاسي C (CRP)، والانتروكينات 1، 6 (IL-1, IL-6) [6]. في الوقت نفسه يرتبط العديد من هذه الأديوكينات بفعالية المرض عند مرضى SLE، لذلك يعتقد أن للأديوكينات دوراً مهماً في تطور المتلازمة الاستقلابية وعلاقتها بفعالية SLE [7]. أي أن الالتهاب قد يكون العامل المحرض للمتلازمة الاستقلابية وتغيير حالة الفعالية لدى مرضى SLE.

وخلافاً لدراستنا، أظهرت العديد من الدراسات عدم وجود أي ارتباط هام بين المتلازمة الاستقلابية وفعالية المرض أهمها دراسة (Apostolopoulos et al) [12] التي وجدت زيادة بأذية الأعضاء لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية دون ترافق هام مع فعالية المرض.

6- الخلاصة:

- كانت نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية 45.7% من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية.
- ترافقت المتلازمة الاستقلابية مع تقدّم العمر، والعمر المتأخر عند التشخيص، وطول مدة المرض.
- ترافقت الإصابة بالمتلازمة الاستقلابية بشكل هام إحصائياً فقط مع الإصابة الكلوية من بين التظاهرات السريرية في سياق الذئبة الحمامية الجهازية، بالإضافة إلى نسبة أكبر من العلاج بالسيكلوفوسفاميد مقارنة مع المرضى دون وجود متلازمة استقلابية.
- أظهرت دراستنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين المتلازمة الاستقلابية ومشعر SLEDAI، حيث كان لمرضى SLE مع وجود متلازمة استقلابية تواتر أكبر من المرض ذي الفعالية الشديدة مقارنة بمرضى SLE دون وجود متلازمة استقلابية.

7- محدّدات الدراسة:

- نمط الدراسة (مقطعية مستعرضة).
- العينة المدروسة مأخوذة من مستشفيات جامعيين ولا تمثل جميع مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في سوريا.
- لم تتم دراسة العوامل البيئية مثل الوضع الاجتماعي والاقتصادي ونمط الحياة في بحثنا، هذه العوامل قد تؤثر على انتشار المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها المختلفة.

8- التوصيات:

- تشير دراستنا وفقاً لنتائج الدراسات السابقة ضرورة تقييم وعلاج المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية لدورها المحتمل في السيطرة على فعالية المرض.
- نوصي بإجراء المزيد من الدراسات في المستقبل لتلافي محددات هذا البحث كدراسة عدد أكبر من المرضى بالإضافة إلى إجراء دراسات متعددة المراكز لتعميم النتائج وإضافة عينة شاهد سليمين.

المراجع

1. Crow MK. Etiology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. Firestein GS, et al, eds. 11th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders. **2021**;1396-1412.
2. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. Expert Opin Investig Drugs. **2019**;28:85–92.
3. El-Badawy MA, et al. Hyponatremia in systemic lupus erythematosus patients: relation to disease activity and fatigue. Egypt Rheumatol. **2019**;41(4):283–7.
4. Fahed G, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. Int J Mol Sci. **2022** Jan12;23(2):786.
5. Abella V, et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. J Immunol Res. **2014**;2014:343746.
6. Medina G, et al. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. Pharmacol Res. **2018** Jul;133:277–288.
7. Negron AM, et al. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. Lupus. **2008**;17(4):348–354.
8. Liu SY, et al. Metabolic syndrome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: no association with plasma cortisol level. Lupus. **2013**;22(5):519–526.
9. Gheita TA, et al. Metabolic syndrome and insulin resistance comorbidity in systemic lupus erythematosus. Z Rheumatol. **2013**;72:172–177.
10. Medeiros MM, et al. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of systemic lupus erythematosus patients from Northeastern Brazil: association with disease activity, nephritis, smoking, and age. Rheumatol Int. **2016**;36(1):117-124.
11. Hammam N, et al. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus patients: Relationship to disease activity and neuropsychiatric lupus. Z Rheumatol. **2018** Dec;77(10):938-945.
12. Apostolopoulos D, et al. Associations of metabolic syndrome in SLE. Lupus Sci Med. **2020** Nov;7(1):e000436.
13. Jin LR, et al. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus was closely related to body mass index, blood pressure, blood sugar, blood lipids, and arthritis. Pak J Med Sci. **2020**;36(6):1220-1227.
14. Aringer M, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. **2019** Sep;78 (9):1151-1159.
15. Grundy SM, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American heart association/national heart, Lung, and blood institute scientific statement. Circulation. **2005**;112(17):2735–2752.
16. Arora S, et al. Measures of adult systemic lupus erythematosus: disease activity and damage. Arthritis Care Res (Hoboken). **2020**;72(10):27-46.
17. Fanouriakis A, et al. Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. In: Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. Firestein GS, et al, eds. 11th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders. **2021**;1437-1459.

18. Tian J, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis.* **2023**;82:351–356.
19. Somers EC, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol.* **2014** Feb;66(2):369-78.
20. Ameer M, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus.* **2022**; 14(10): e30330.
21. Fava A, et al. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* **2019**;96:1-13.
22. Bosch X. Systemic lupus erythematosus and the neutrophil. *N Engl J Med.* **2011** Aug 25;365(8):758-60.
23. Deng Y, et al. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol.* **2010** Dec; 6(12):683-92.
24. Hanly JG, et al. Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* **2011** Oct;70(10):1726-32.
25. Teruel M, et al. The genetic basis of systemic lupus erythematosus. What are the risk factors and what have we learned. *J Autoimmun.* **2016** Nov;74:161-175.
26. Ha E, et al. Recent advances in understanding the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *SeminImmunopathol.* **2022**;44(1):29-46.
27. Gatenby P, et al. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol.* **2013** Mar; 25(2):184-91.
28. Dall'era M, et al. Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus. In: Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. Firestein GS, et al, eds. 11th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders. **2021**;1413-1436.
29. Mahmoud K, et al. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* **2017**;29(5):486–492.
30. Oinuma K, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis.* **2001** Dec; 60(12):1145-8.
31. Liu J, et al. Dendritic cells in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to therapeutic applications. *J Autoimmun.* **2022**;132:102856.
32. American College of Rheumatology. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* **1999** Apr; 42 (4):599-608.
33. Schwartz N, et al. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol.* **2019**; 15:137-52.
34. Gu MM, et al. A meta-analysis of cardiovascular events in systemic lupus erythematosus. *Immunol Invest.* **2019**; 48:505-20.
35. Fawzy M, et al. Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* **2016**; 25:1456-62.
36. Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* **2019**;78:736–45.
37. Porta S, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues . *J Clin Med.* **2020**;9.

38. Bitew ZW, et al. Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* **2020** Oct 27; 12:93.
39. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* **2009** May-Jun; 2(5-6):231-7.
40. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* **2018** Feb 26;20(2):12.
41. Park YW, 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. *Archives of internal medicine.* **2003**; 163(4): 427-436.
42. Kaur J. Assessment and Screening of the Risk Factors in Metabolic Syndrome. *Med Sci.* **2014**; 2:140-152.
43. Fathi Dizaji B. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* **2018**; 12:783–789.
44. Pekgor S, et al. The Role of Visceral Adiposity Index Levels in Predicting the Presence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Overweight and Obese Patients. *Metab Syndr Relat Disord.* **2019**; 17:296–302.
45. Cho Y, et al. Useful Biomarkers of Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res. Public Health.* **2022**;19: 15003
46. Obradovic M, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol. (Lausanne)* **2021**; 12: 585887.
47. Lee KW, et al. Prospective associations of serum adiponectin, leptin, and leptin-adiponectin ratio with incidence of metabolic syndrome: The korean genome and epidemiology study. *Int J Environ Res Public Health.* **2020**; 17: 3287.
48. Lindberg S, et al. Low adiponectin levels at baseline and decreasing adiponectin levels over 10 years of follow-up predict risk of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* **2017**; 43: 134–139.
49. Buechler C, et al. Chemerin Isoforms and Activity in Obesity. *Int J Mol Sci.* **2019**; 20: 1128.
50. Bird SR, et al. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med.* **2017**;2: 2000143.
51. Hofmann T, et al. Irisin as a muscle-derived hormone stimulates thermogenesis-a critical update. *Peptide.* **2014**;54: 89–100.
52. Thompson PD, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation.* **2003**; 107(24): 3109-3116.
53. Lloyd-Jones DM., et al. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation.* **2007**; 115(8): 1004-1011.
54. Rochlani Y, et al. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Adv Cardiovasc Dis.* **2017**; 11: 215–225.

55. Tenorio-Jiménez C, et al. Effects of Probiotics on Metabolic Syndrome: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. **2020**; 12: 124.
56. Wallace CJ, et al. The efficacy, safety, and tolerability of probiotics on depression: Clinical results from an open-label pilot study. *Front. Psychiatry*. **2021**; 12: 132.
57. Sahhaf Ebrahimi F, et al. Effect of *L. acidophilus* and *B. lactis* on blood glucose in women with gestational diabetes mellitus: A randomized placebo-controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. **2019**; 11: 75–77.
58. Velarde GP, et al. Effect of atorvastatin on lipogenic, inflammatory and thrombogenic markers in women with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. **2021**;31: 634-640.
59. Litwin M, et al. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric Nephrology*. **2021**; 36(4): 825-837.
60. Ryder JR, et al. Impaired cardiac autonomic nervous system function is associated with pediatric hypertension independent of adiposity. *Pediatr Res*. **2016**; 79:49–54.
61. Association AD. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes care*. **2021**; 44(1): S34-S39.
62. Nauck MA, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—State-of-the-art. *Mol Metab*. **2021**; 46: 101102.
63. Mok CC. Metabolic syndrome and systemic lupus erythematosus: the connection. *Expert Rev Clin Immunol*. **2019** Jul; 15(7): 765-775.
64. Goldberg RB, et al. Non-traditional biomarkers and incident diabetes in the Diabetes Prevention Program: comparative effects of lifestyle and metformin interventions. *Diabetologia*. **2019**; 62(1): 58-69.
65. Sun C, et al. Prevalence and risk of metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. **2017** Aug; 20(8): 917-928.
66. Mobini M, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity, disease damage and age. *Int J Rheum Dis*. **2018**; 21(5):1023-1030.
67. Demir S, et al. Metabolic syndrome is not only a risk factor for cardiovascular diseases in systemic lupus erythematosus but is also associated with cumulative organ damage: A cross-sectional analysis of 311 patients. *Lupus*. **2016**;25(2):177-184.
68. Muniz LF, et al. Impact of therapy on metabolic syndrome in young adult premenopausal female lupus patients: beneficial effect of antimalarials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. **2015**;67:1255–1262.
69. Patterson SL, et al. Obesity is independently associated with worse patient-reported outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. **2019**;71:126–133.
70. Szabó MZ, et al. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res*. **2017**;65:543–550.
71. Tselios K, et al. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity?. *Semin Arthritis Rheum*. **2016**; 45:604–610.
72. Wolf VL, et al. Autoimmune Disease-Associated Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. **2019**; 21:10.

73. Miyake CNH, et al. Increased insulin resistance and glucagon levels in mild/inactive systemic lupus erythematosus patients despite normal glucose tolerance. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. **2018**;70:114–124.
74. Sánchez-Pérez H, et al. Insulin resistance in systemic lupus erythematosus patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. **2017**; 35:885–892.
75. Lee J-W, et al. Effects of risk factors for and components of metabolic syndrome on the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus: a structural equation modeling approach. *Qual Life Res*. **2018**; 27:105–13.
76. Ramadan H, et al. Prevalence and correlates of metabolic syndrome in pre-crises Syria: call for current relief efforts. *East Mediterr Health J*. **2016** Dec; 22(9):668-675.
77. Parker B, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis*. **2013**; 72(8):1308–1314.

الملاحق

الملحق (1): الموافقة المستنيرة:

سيتم إجراء دراسة حول العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية وفعالية المرض عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية في مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي في دمشق. إعداد الدكتورة نورا ملوحي بإشراف الأستاذ الدكتورة ميسون قدسي.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث علماً بأن هذه المعلومات ضرورية من أجل متابعة حالتكم الصحية , وهذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها , سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء), كما أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو غير قصد .

أود أن أشير أن المشارك لن يحصل على أية تعويضات أو مقابل مادي , كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات , وسينال المريض حقه من العناية الطبية اللازمة , لذا المشاركة ليست إلزامية , ولكم الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها , ولكم حق الانسحاب متى شئتم , فمن رغب بالمشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل الاستمارة.

الموافقة على المشاركة:

لقد تمت قراءة هذه الاستمارة , وأوافق طوعاً على اشتراكي في هذا البحث كمشارك , وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة , كما أملك حق الانسحاب في أي وقت أشاء , وأن ذلك لن يعرضني لأي ضرر , وعليه أوقع .

الرقم المتسلسل للمشارك :	الاسم والتوقيع :
--------------------------	------------------

الملحق (2): استمارة البحث:

العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية وفعالية المرض عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية

د. نورا ملوحي

الاسم:	العمر:	العمر عند التشخيص:
الجنس:	الضغط:	محيط الخصر:
الطول:	الوزن:	BMI:
التظاهرات السريرية:		
القصة الدوائية:		
التحاليل المخبرية:		
:Fasting glucose		
:HDL		
:LDL		
:TG		
يوجد متلازمة استقلابية:		
نعم ☐		لا ☐
:SLEDAI		
فعالية خفيفة ☐	فعالية متوسطة ☐	فعالية شديدة ☐

Abstract

Background: Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease characterized by a large spectrum of clinical manifestations that affects all organ systems.

Aim: To investigate the association between metabolic syndrome and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus, and its relation with demographic and clinical factors.

Materials and methods: A cross-sectional study, conducted at Al-Assad and Al Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between November 2021 and November 2022. Seventy patients were enrolled in the study. Patients were divided into two groups according to presence or absence of metabolic syndrome. SLE disease activity index (SLEDAI) was assessed in each group and then were compared as regards different disease parameters.

Results: Of the 70 patients, 65 were females (92.9%). Their mean age was 32.19 ± 7.15 years and mean disease duration was 4.4 ± 2.96 years. Metabolic syndrome was found in 32 patients (45.7%). Metabolic syndrome in patients with SLE was found to be associated with increased disease activity index ($P=0.025$). Patients with metabolic syndrome were older, had delayed age at first diagnosis, longer disease duration ($P < 0.05$), higher frequency of renal involvement ($P = 0.001$), and cyclophosphamide administration ($P = 0.042$).

Conclusion: Metabolic syndrome in SLE was associated with increased disease activity, age, disease duration, and renal involvement.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Metabolic syndrome, SLEDAI.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



Association between Metabolic Syndrome and Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Scientific research prepared to obtain a Master degree in
Rheumatology

By:
Noura Mallouhi

Supervisor
Prof. Dr. Maysoun Kudsi

2023