

# المضاعفات الوعائية المِक्रويّة المزمّنة الخاصة بالمرض السكري طبيعتها وأسبابها

(Microvascular complications)

ملاحظة : الموضوع اللاحق موثّق بمصادر علمية وكما هي في كتاب موسوعة السكري ولكن تم إخفائها من النص لتقليل الحجم وتسهيل قرائته

الطبيب الإستشاري الأكاديمي مؤلف موسوعة الـ

**عبد الأمير**

دكتوراه بالطب الباطني أستاذ وباحث وخبير بالـ  
إختصاصي قلبية - باطنية -

: الحارثية-

07818308712 : موبايل سكرتير ; 5433747 :

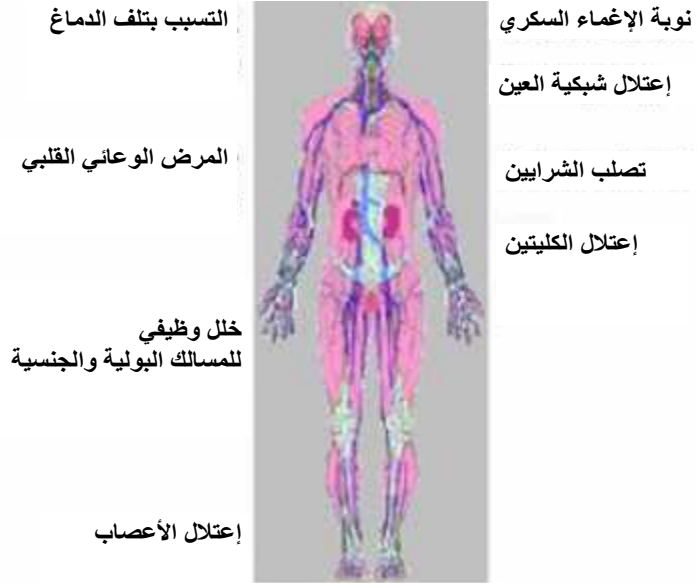
## مقدمة

إضافة إلى الأعراض التي يعاني منها مرضى السكري والتي يسببها الارتفاع غير الطبيعي لمستويات السكر في الدم والمذكورة أعلاه فإن الارتفاع غير الطبيعي هذا يسبب مضاعفات أيضاً. وفي الحقيقة أنّ هذه المضاعفات هي التي تجعل من المرض السكري مرضاً قد يشكل خطورة جسيمة على صحة الإنسان وعبئاً كبيراً على كاهل الخدمات الصحية لكل المجتمعات البشرية. ومن الجدير ذكره هنا أنّ البداية الفعلية للمرض السكري النمط الثاني قد تسبق التشخيص بحوالي 10-12 سنة. وزيادة على ذلك فإن أمراض الأوعية المِक्रويّة على العين والكلية والأعصاب قد تتكون وتتطور في مراحل تسبق تشخيص المرض السكري النمط الثاني (المرض السكري عند البالغين) بحوالي 5 إلى 10 سنوات. ويمكن تلخيص المضاعفات المزمّنة للمرض السكري إلى شقين:

أ- المضاعفات المزمّنة الخاصة بالمرض السكري والتي تسمى أيضاً المضاعفات الوعائية المِक्रويّة (Microvascular complications).

ب- مضاعفات المرض السكري المرتبطة بعملية تصلب الشرايين (التصلب العصيدي أو العصاد) والتي تسمى أيضاً المضاعفات الوعائية المِक्रويّة (Macrovascular complications).

إنّ الإضطرابات الأيضية للمرض السكري وفي مقدمتها ارتفاع السكر في الدم تضع المصاب بهذا المرض في خطر عالٍ للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية (مرض نقص التروية القلبية) إضافة إلى المضاعفات المزمّنة التي تُضعف بشدة صحة المريض كإعتلال شبكية العين وإعتلال الكليتين وإعتلال الأعصاب. وتُعزى المضاعفات المزمّنة للمرض السكري إلى عمليات التلف التدريجي والبطيء والتراكمي الذي تتعرض له مختلف أعضاء وأنسجة الجسم بسبب الارتفاع غير الطبيعي والمزمن لتركيز السكر في الدم (الصورة 1).



الصورة 1: المضاعفات المزمنة المحتملة على مختلف أعضاء وأنسجة الجسم.

### أهم عوامل خطر تطور المضاعفات المزمنة:

1. فترة الإصابة بالمرض السكري.
2. درجة السيطرة على السكر في الدم كأن تُقيّم بقياس مستوى الهيموجلوبين المُسكر أي هيموغلوبين أ1س (HbA1c).
3. درجة السيطرة على ضغط الدم.
4. وجود أو عدم وجود عوامل خطر أخرى للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية مثل اختلال الدهون والتدخين.
5. الإستعداد الشخصي أو العائلي (الوراثي) للمضاعفات.

### نبذة عن معدلات الإصابة بالمضاعفات المزمنة للمرض السكري

ومن الجدير ذكره هنا أنّ ما يساوي 20%-25% من مرضى السكري النمط الثاني يعانون بشكل من الأشكال من المضاعفات المزمنة عند وقت تشخيصهم ويشكون منها كأعراض أولية عند مراجعتهم الطبيب. إضافة إلى ذلك فقد بيّنت الدراسات أنّ أمراض الأوعية المَكروية على العين والكلى والأعصاب قد تتكون وتتطور في مراحل تسبق تشخيص المرض السكري النمط الثاني (مرض السكري عند البالغين) بحوالي 5 إلى 10 سنوات.

## Selected endpoints from UKPDS\*,<sup>a</sup>

	RRR for Intensive Control (CI)
Overall	
Any diabetes-related endpoint	0.88 (0.79-0.99)
Diabetes-related deaths	0.90 (0.73-1.11)
All-cause mortality	0.94 (0.80-1.10)
Microvascular	
Amputation or death from peripheral vascular disease	0.65 (0.36-1.18)
Renal failure	0.73 (0.25-2.14)
Blind in 1 eye	0.84 (0.51-1.40)
Macrovascular	
MI	0.84 (0.71-1.00)
Stroke	1.11 (0.81-1.51)

\* UKPDS 33. Lancet. 1998;352:837-853.

<sup>a</sup> A1C levels were 7.0% (CI 6.2-8.2) in the intensive group compared to 7.9% (6.9-8.8) in the conventional group

A1C, glycosylated hemoglobin A1C; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; RRR, relative risk reduction; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study

لقد أظهرت دراسات التدخل (Intervention studies) أو الدراسات السريرية (Clinical studies) وجود علاقة واضحة بين منع مضاعفات المرض السكري على أمراض الأوعية الدموية (في العين والكلية والأعصاب) والسيطرة على السكر في الدم. وأن هذه العلاقة تبدأ من درجات دنيا لمستويات السكر في الدم تقل عن تلك التي تسبب المضاعفات على العين والكلية والأعصاب. وعلى ضوء الدراسات المذكورة أعلاه وغيرها من المؤشرات الإحصائية أُقترح اعتبار مستوى سكر البلازما الذي يزيد على 140 ملغم 100\ ديسيلتر هو المستوى الذي يمكن أن تبدأ به مضاعفات المرض السكري على العين بوجه خاص وكذلك على الكلية والأعصاب. بينما تبدأ مضاعفات المرض السكري على القلب بسبب تصلب الشرايين عندما يزيد مستوى سكر البلازما في الدم على 110 ملغم 100\ ديسيلتر. وحتى بالنسبة للبالغين المتقدمين بالسن فثمة شواهد على أن مستويات السكر العالية ترتبط بصورة مباشرة وبقوة مع زيادة في معدلات وقوع أحداث القلب الوعائية وأن الخطر الذي يُعزى لارتفاع السكر يأتي بالدرجة الثانية بعد ارتفاع ضغط الدم الإنقباضي عند هؤلاء الأناس.

أما دراسات التدخل (Interventional studies) التي أكملت لحد هذه المرحلة على مرضى السكري فقد اقترحت مثل هذه العلاقة ولكنها لم تؤكد علاقة واضحة بين الأمراض القلبية الوعائية وبين السيطرة على السكر.

لقد بينت كل من الدراسة المرتقبة للسكري في المملكة المتحدة (UKPDS) ودراسة السيطرة على السكري والمضاعفات (DCCT) التأثير المفيد والمهم للسيطرة السكرية على المضاعفات الوعائية الميكروية (شبكة العين وأنسجة الكلية والأعصاب) للمرض السكري النمط الثاني والمرض السكري النمط الثاني المُشخص حديثاً.

كما أصبح معروفاً أن العلاقة بين المضاعفات الوعائية الميكروية وبين ارتفاع سكر الدم هي ليست وظيفية متوازية (Linear function). فمستويات هيموجلوبين 1\ س بين 9-11% تنتج بزيادة أكبر

في معدلات المضاعفات الوعائية المِكرُوية مقارنةً بمستويات الهيموجلوبين 1 س 7-9%. ولا يزال غير معروف فيما لو كانت ثمة نفس العلاقة بين مستويات السكر والمضاعفات الوعائية الماكروية. إضافة إلى ذلك وفيما يتعلق الأمر بالعمر فإن المريض المصاب بالمرض السكري النمط الثاني وفي عمر 65 سنة وعندما يُعالج للوصول إلى مستويات تتراوح بين 7-9% من الهيموجلوبين 1 س يكون في خطر ضئيل للإصابة بالعمى أو عجز الكليتين. علماً بأن هذا الخطر يكون أكبر بكثير في حالة المرضى المُشخصين حديثاً وممن هم في العمر 45 وبنفس درجة السيطرة السكرية. ومن الجدير ذكره أنّ ما يصل إلى 75% من مرضى السكري النمط الثاني يموتون من المضاعفات القلبية الوعائية المزمنة.

### **الإجهاد التأكسدي (الوطأة التأكسدية) (Oxidative stress) ودورها في تطور مضاعفات المرض السكري المزمنة**

لقد كشفت نتائج الأبحاث الطبية المنشورة بأن المرض السكري يرفع مستوى الجذور الحرة وعوامل التأكسد ويخفض من المنظومة المضادة للتأكسد، ولذلك فإن مضاعفات هذا المرض على القلب والعين والكليتين والشرايين سببها زيادة العوامل المؤكسدة في الجسم. لقد إكتشف العلماء مؤخراً أن المرض السكري يؤدي إلى زيادة في إنتاج مادة حمض النيتريك التي يمكن أن تسبب الكثير من مضاعفات المرض السكري.

وقد أمكن قياس تراكيز مضادات التأكسد في دم المرضى المصابين بالمرض السكري وكانت النتائج هبوطاً شديداً في مضادات التأكسد، مما يدل على عدم قدرتهم على التعامل مع الزيادة الكبيرة في إنتاج الجذور الحرة وعوامل التأكسد التي تصاحب السكري. كما أنّ تراكيز مضادات التأكسد تكون أيضاً قليلة في أجنة السيدات المصابات بالمرض السكري كما أنّ نسبة حمض النيتريك والجذور الحرة ترتفع عند التأكسد في معال إنتاج الطاقة وهي الميتوكوندري (Mitochondria). وارتفاع مستوى السكر في الدم يؤدي إلى رفع عوامل التأكسد ويؤدي إلى الإجهاد التأكسدي .

إنّ التدهور المتواصل في وظيفة خلايا بيتا المنتجة للإنسولين هو غالباً ما يلاحظ عند مرضى المرض السكري النمط الثاني وبالرغم من المعالجة الجيدة بالأدوية. ويعزى ذلك إلى الدور المُحتمل لحالة الشدة التأكسدية التي يعاني منها مرضى السكري باستمرار والتي تعزى إلى الإرتفاع المُزمن لسكر الدم وما يسببه من ظاهرة التسمم بالسكر (Glucotoxicity) وكذلك إلى الإرتفاع المُزمن لشحوم الدم وما يسببه من ظاهرة التسمم بالدهون (Lipotoxicity).

في كل الأحوال فإنّ تطور المضاعفات سواء على الأوعية المِكرُوية أو الأوعية الماكروية يعتمد بصورة رئيسية أو جزئية على إرتفاع سكر الدم.

وثمة عدة طرق للتلف الذي يسببه فرط سكر الدم على الأوعية الدموية. وعملية ارتباط السكر بالأحماض الأمينية تحدث لدى المرضى المصابين بالمرض السكري، وهذا يؤدي إلى تلف وتغيّر في عمل البروتينات. ويصاحب هذه العملية ارتفاع الدهون المؤكسدة. وبيّنت البحوث أيضاً أن أمراض

القلب المصاحبة للمرض السكري تحدث بسبب ارتفاع عوامل التأكسد في الدم وخصوصاً ارتفاع الدهون المؤكسدة. كما أنّ عوامل التأكسد تكون أيضاً مسؤولة عن تلف الكليتين والأعصاب وشبكية العين والأوعية الدموية لدى مرضى السكري. وعند حدوث تقرحات الأقدام في حالات ارتفاع سكر الدم فإنها تكون مصاحبة لارتفاع عوامل التأكسد أيضاً.

لقد لوحظ بأنّ الارتفاع العالي لسكر الدم وخصوصاً الارتفاع الحاد بعد الأكل يُسبب ارتفاع عوامل التأكسد وهذا يدل على وجود تخريب في مكونات الفسفوليبيد في جدارن الأغشية والخلايا. ويرتفع هذا المؤشر بعد 90 دقيقة من إعطاء المريض كمية من السكر. إذن فالارتفاع العالي للسكر بعد الأكل هو المشكلة المهمة.

إن ارتفاع نسبة التأكسد في جسم المصاب بالمرض السكري يسبب تلف الكليتين وظهور الزلال في الإدرار وهذا بسبب زيادة مادة انجيوتنسين II التي ترفع عوامل التأكسد. إضافة الى ذلك فقد اكتشف أيضاً أنّ ارتفاع مادة التأكسد نايتريك اوكسيد والانوثلين – I (Endothelin-1) يتلف شبكية العين عند مرضى السكري. علماً بأنّ المرض السكري وكذلك ارتفاع ضغط الدم يؤديان إلى زيادة عوامل التأكسد في الخلايا المناعية، مما يؤدي إلى ضعف المناعة.

وفي هذا الصدد ثمة بيانات علمية تؤكد أنّ تطور المضاعفات سواء على الأوعية المَكروية أو الأوعية الماكروية يعتمد بصورة رئيسية على فرط سكر الدم. ويعزى تأثير فرط سكر الدم على الأوعية الدموية الى عدة طرق ولكن في النهاية تشير إحدى النظريات الى أنّ هذه الطرق كلها، على ما يبدو، تؤدي الى تفعيل الوطأة التأكسدية الذي يُسببه ارتفاع سكر الدم الأمر الذي يلعب دوراً مهماً في تطور المضاعفات المزمنة للمرض السكري والتي تحصل بصورة خاصة في خلايا البطانة الداخلية (Endothelial cells) للأوعية. وعليه فإنّ هذا التفعيل هو الذي يؤدي الى الخلل الوظيفي للبطانة الداخلية (Endothelial dysfunction) للأوعية ويساهم بالتالي في تلفها.

ومن وجهة النظر الأكثر عملية، فإنّ التعرض الى اضطرابات السكر في الدم يمكن وصفه كوظيفة لعنصرين إثنين وهما:

- فترة ومقدار ارتفاع السكر المتواصل والمستمر.
- التقلبات الحادة لسكر الدم خلال فترة اليوم.

العنصر الأول تمّ حصره بقياس الهيموجلوبين A1s والذي يعتمد على كل من ارتفاع السكر بين الوجبات وبعد الوجبات وأنّ نسبة مساهمة كل منهما قد تمّ تنظيمها بواسطة درجة السيطرة على سكر الدم. العنصر الثاني والذي يمثل التقلبات الحادة لسكر الدم حول معدل سكر الدم هو أكثر صعوبة للتقييم ولكن إستعمال الأجهزة التي تسمح بالمراقبة المتواصلة لسكر الدم من قبل المريض أثناء نشاطه اليومي يُمثل وسيلة جديدة لدراسة تأثير التقلبات الحادة لسكر الدم في الحياة الحقيقية. وباستعمال هذه التقنية أمكن دراسة دور كل من ارتفاع السكر المتواصل والمزمن والتقلبات الحادة لسكر الدم في تفعيل الوطأة التأكسدية بواسطة حساب ما تطرحه الكلية يومياً من مادة

" F2 isoprostane 8-iso prostaglandin F2 $\alpha$  " والتي تعتبر من المؤشرات المعروفة لعملية الوطأة التأكسدية.

وبهذا الصدد بيّنت إحدى الدراسات أنّ تقلبات السكر خلال فترات بعد الطعام وبصورة عامة أكثر خلال تأرجح مستويات السكر تمثل التأثير الأكثر خصوصية في تحفيز الوطأة التأكسدية من ارتفاع السكر المزمن والمتواصل. وهذه الحالة تقترح ضمناً بأن تستهدِف الدراسات التداخلية لمرضى السكري النمط الثاني ليس فقط الهيموجلوبين 1s ومعدل تركيز مستويات سكر الدم وإنما أيضا التأرجح الحاد (Acute glucose swings) في السكر. ومن ناحية أمراض القلب وتصلب الشرايين فقد كشفت الأبحاث العملية الحديثة أن هذه الأمراض تكثر عندما تقل مضادات الأكسدة في الدم , وكلما ارتفعت عوامل الأكسدة في الدم, زادت احتمالات الإصابة بتصلب الشرايين.

## محددات قابلية الفرد لتلف الأنسجة المُسبب بارتفاع سكر الدم والإستعداد الجيني للمضاعفات المزمنة للمرض السكري

(Determinants of individual susceptibility to hyperglycemia - induced damage and genetic susceptibility for chronic complications)

فكما هو الحال مع كل الأمراض المعقدة التركيب فإنّ حدوث وتقدم مضاعفات المرض السكري المزمنة تختلف بدرجة كبيرة بين مرضى السكري. فبعض المرضى المصابين بالمرض السكري النمط الثاني ولفترة تزيد على 50 سنة يعانون من مضاعفات ضئيلة, بينما يعاني آخرون من مرض شديد المضاعفات وحتى الموت خلال 15 من تاريخ تشخيص المرض. فالسيطرة على السكر بالإضافة الى ضغط الدم ولمحة الدهون في الدم هي عوامل مهمة للتنبؤ بخطر المضاعفات ولكنها تفسر فقط جزئياً خطر المضاعفات لمرضى ما. وعليه فالعوامل الجينية يتم التحري عن تأثيرها على خطر تطور المضاعفات. إنّ فهم الجينات المتعلقة بالإستعداد للإصابة بمضاعفات المرض السكري أو الحماية منها يمكن أن يؤدي الى كل من فهم أفضل للآليات المرضية الوظيفية والى المؤشرات الحيوية والأهداف الجزيئية لتطوير الأدوية. فدراسات التجمعات العائلية تدعم بقوة دور المحددات الجينية للإستعداد للتلف الذي يسببه ارتفاع سكر الدم. فقد أظهرت نتائج دراستين لعوائل تتضمن إثنين أو أكثر من الأشقاء المصابين بالمرض السكري النمط الأول أنّه في حالة إصابة أحد الأشقاء بإعتلال الكليتين السكري أو إعتلال الشبكية السكري فإنّ الشقيق الآخر المصاب بالمرض السكري يصل خطر إصابته بإعتلال الكليتين وإعتلال الشبكية السكري الى 85% و 72% على التوالي. وعلى العكس فقد كان الخطر يساوي فقط 17% أو 22% في حالة كون المريض المؤثر لا يعاني من إعتلال الكليتين أو إعتلال الشبكية. فالعديد من الترافقات قد تمّ ملاحظتها بين التعدد الشكلي الجيني وخطر الإصابة بمختلف المضاعفات السكرية. وهي تتضمن الآتي:

- The HLA - DQB10201/0302 alleles
- Polymorphisms of the aldose reductase gene
- Polymorphisms of the sorbitol dehydrogenase gene
- Polymorphisms of the promoter of erythropoietin gene .

لقد بيّنت دراسة على مرضى مصابين بالمرض السكري النمط الأول ومن أصول أوروبية وجود ترابط موجب وترافق مع إعتلال الكليتين السكري المنشأ جنباً الى جنب مع تكرار التعدد الشكلي الجيني والتعدد الشكلي للنيوكليتايد المنفرد في 20 جين. وتضم هذه الجينات رمز خمسة جينات لعوامل نسخ وجزيئات مؤشرة (HNF1B1/TCF2 , NRP1 , PRKCB1 , SMAD3 and USF1), ورمز ثلاثة جينات لمكونات لقلب خارج الخلية (COL4A1, LAMA4 and LAMC1), واثنان يشاركان في تفككه (MMP9 and TIMP3) , ورمز ثلاثة جينات لعوامل النمو أو مستقبلات عوامل النمو (IGF - IR , TGFBR - 2 and TGFBR - 3) , والأخرى هي جينات يُحتمل أن تكون مهمة لوظيفة الكلية (AGRT1 , AQP1 , BCL2 , CAT , GPX1 , LPL and p22phox) .

وتأكيداً لذلك فقد جاءت نتائج الدراسة المُسماة بوبائية التدخلات العلاجية للمرض السكري ومضاعفاته (EDIC) والتي أُجريت لاحقاً على نفس مجموعة دراسة السيطرة على السكري والمضاعفات (DCCT) من مرضى السكري النمط الأول لتؤكد أن للسيطرة الجيدة على المرض السكري دوراً أساسياً في الحماية من مضاعفات المرض السكري النمط الأول ليس فقط خلال فترة الدراسة وإنما امتدت فائدة هذه الحماية حتى بعد نهاية الدراسة بفترة طويلة لاحقة من حياة المريض. حيث بيّن التحليل الإحصائي بعد متابعة الدراستين أن التأثير الموروث عن تحسين السيطرة السكرية خلال فترة الدراسة الأولى لمجموعة من مرضى السكري النمط الأول إمتدّ مفعوله إلى ما لا يقل عن خمس سنوات وبالرغم من بعض الإرتفاع في هيوجلوبين أ1س.

أما بالنسبة لنتائج الدراسة الثانية والمُسماة بوبائية التدخلات العلاجية للمرض السكري ومضاعفاته (EDIC) والتي أُجريت على نفس مجموعة الدراسة الأولى من مرضى السكري النمط الأول (1994-2005) فقد أثبتت بأن السيطرة الجيدة على المرض السكري لها دور أساسي في الحماية من مضاعفات المرض السكري ليس فقط خلال فترة الدراسة وإنما امتدت فوائد هذه الحماية والمذكورة في الجدول 4-27 حتى بعد نهاية الدراسة بفترة طويلة لاحقة من حياة المريض. حيث بيّن التحليل الإحصائي بعد متابعة الدراستين أن التأثير الموروث عن تحسين السيطرة السكرية خلال فترة الدراسة الأولى لمجموعة من مرضى السكري النمط الأول إمتدّ مفعوله إلى ما لا يقل عن خمسة سنوات وبالرغم من بعض الإرتفاع في هيوجلوبين أ1س. ويسمى هذا التأثير المنقول

(Carry-over effect) الى مستقبل أبعد بالذاكرة السكرية (Glycemic memory) أو الذاكرة الأيضية (Metabolic memory). وبهذا الصدد فقد أُجريت دراسة وبائية تحليلية حديثة تمّ فيها مقارنة نتائج السيطرة السكرية على مجموعة مرضى دراسة السيطرة على السكري والمضاعفات ومجموعة دراسة وبائية التدخلات العلاجية للمرض السكري ومضاعفاته من جهة مع مجموعة دراسة وبائية مضاعفات السكري (1986-2006) (Epidemiology of Diabetes Complications [EDC]) من جهة أخرى. وقد كانت نتائج هذه الدراسة الوبائية التحليلية تشير بوضوح الى أن معدل تردّد المضاعفات الخطيرة عند مرضى السكري النمط الأول, لاسيّما عند السيطرة السكرية المرَكزة, أوطأ من تلك التي كانت تحدث سابقاً.