

مضاعفات الأوعية الماكروية أو الكبيرة (Macrovascular complications)

مضاعفات الأوعية الماكروية (Macrovascular complications) حسب الدراسة الإستشراافية للسكري في المملكة المتحدة (UKPDS)

بالنسبة للأمراض الوعائية للقلب والدماغ والأطراف، والتي تسمى بمضاعفات الأوعية الماكروية، فلم تتوفر خلال فترة دراسة "UKPDS 33" الأعداد الكافية من الحالات في كلا مجموعتي الدراسة الأمر الذي جعل موضوع معرفة تخفيض العلاج المُركَّز لمخاطر الإصابة بهذه الأمراض أمراً ليس سهلاً. وفي كل الأحوال فقد لوحظ أنّ ثمة ميل قد يُوْشر إلى أنّ العلاج المُركَّز قد يقلل من خطر الإصابة بهذه الأمراض. ومن هذه المؤشرات انخفاض تركيز كوليسترول-البروتين الدهني واطئ الكثافة (السيئ) بمقدار 35% عند مرضى العلاج المُركَّز. وفي كل الأحوال فإنّ تحليل إحصائي لنتائج الدراسة الإستشراافية للسكري في المملكة المتحدة (1) أظهر أنّ لكل تخفيض مقداره 1% من الهيموجلوبين أ1س يُصاحبه تخفيض 14% و43% و12% في خطر الإصابة بإحتشاء العضلة القلبية وبتتر القدم أو الموت بسبب أمراض الأوعية المحيطية والجلطة الدماغية على التوالي. إضافة إلى ذلك فقد شخّصت إحدى الدراسات التحليلية لنتائج الدراسة الإستشراافية للسكري في المملكة المتحدة (2) بأنّ فرط سكر الدم مقاساً بمستويات الهيموجلوبين أ1س كان يُشكل عامل خطر مستقل، وقابل للتعديل، للأمراض القلبية الوعائية إضافة إلى كوليستيرول - البروتين الدهني عالي الكثافة وارتفاع كوليستيرول - البروتين الدهني واطئ الكثافة وارتفاع ضغط الدم والتدخين. وبالرغم من تحقيق هذه الدراسة متوسط فرق مقداره 0.9% في الهيموجلوبين أ1س بعد فترة 10 سنوات كمتوسط فإنّها لم تلاحظ انخفاض مهم إحصائياً في خطر إحتشاء العضلة القلبية.

دراسة أدوية (ADOPT) (A Diabetes Outcome Progression Trial)

تُعتبر أدوية (3) دراسة سريرية واسعة وعشوائية ومُسيطر عليها وأجريت في عدة مراكز علمية لمقارنة الدوام الطويل للسيطرة السكّرية لأدوية الثيازولي دنديون مع ذلك الذي يُسببه دواء المتفورمين أو أدوية السلفونيل يوريا كلٌّ على إنفراد. ومن الجدير ذكره هنا أنّ هذه الدراسة مُولت من قبل الشركة المُصنّعة لدواء الروزيجليتازن. وتُعتبر أدوية أول دراسة تحديث للتواصل مع دراسة السكري الإستشراافية في المملكة المتحدة (UKPDS 33). وقد اعتمدت هذه الدراسة العوامل المتعلقة بتطور حالة المرض السكري النمط الثاني عند المرضى المُشخصة إصابتهم حديثاً بهذا المرض (أقل من 3 سنوات). شملت هذه الدراسة العالمية 4360 مريض مصاب بالمرض السكري النمط الثاني وإستمرت لمدة 4-6 سنوات. لقد أضافت نتائج هذه الدراسة أدلة سريرية حديثة إلى نتائج الدراسة الإستشراافية

للمملكة المتحدة (UKPDS) والتي أنجزت قبل توفر أدوية مجموعة الثيازولي دنديون للإستعمال الطبي وأستعملت أدوية مجموعتين فقط هما المتفورمين والسلفونيل يوريا. أما دراسة أدويت فقد إستعملت أدوية ثلاث مجاميع للمقارنة بينها.

لقد قامت الدراسة بتقدير المرحلة الزمنية لفقدان السيطرة السكرية عندما يصل إستعمال المشمول بالبحث إلى الجرعة الفعالة العليا لكل دواء من الأدوية الثلاث. كما تحرّت الدراسة أيضاً عن تأثير كل من وظيفة خلايا بيتا ومقاومة الإنسولين على تطور المرض السكري والسيطرة السكرية طويلة الأمد. وقد أُعتبر مقياس النتيجة الأولية للدراسة هو وقت فشل كل من علاج الروزيجليتازون

(Rosiglitazone: Thiazolidinediones [TZDs] group) والمتفورمين (Metformin group) والجليبيريد (Glyburide; Sulfonylurea group) على إنفراد. وقد عرّف الفشل هنا بفرط السكر وبالضبط عندما يزيد سكر الدم الصيامي على 180 ملغم/100 مليلتر للأشخاص الذين إستعملوا الجرعة العظمى أو الجرعة العظمى التي تحمّلوها من أحد هذه الأدوية بعد فترة لا تقل عن 6 أسابيع من العلاج. أما الأهداف الثانوية فقد تضمّنت تأثيرات العلاج الأحادي على تأخير الفقدان المتواصل للسيطرة السكرية إستناداً إلى معدلات الحالات المتراكمة لسكر الدم الصيامي والذي يزيد على 140 ملغم/100 مليلتر والنسبة المئوية للمرضى الباقين على العلاج الأحادي (هيموجلوبين 1 أس أقل من 7%).

أما بالنسبة للنتائج فقد بيّنت أنّ العلاج الأولي بدواء الروزي جليبتازون يقلل بصورة فعّالة من خطر فشل العلاج الأحادي بمقدار 32% مقارنة بالمتفورمين وبمقدار 63% مقارنة مع الجليبيريد بعد 5 سنوات. وكذلك كان دواء الروزي جليبتازون أكثر تأثيراً بصورة ملموسة في تأخير الفقدان المتواصل للسيطرة السكرية مقاساً بسكر الدم الصيامي وهيموجلوبين 1 أس. فقد كان مقدار تقليص الإنخفاض في السيطرة السكرية بالعلاج الأحادي بالروزيجليتازون هو 34% مقارنة مع المتفورمين و62% مقارنة بالجليبيريد. إضافة إلى ذلك فقد أمكن المحافظة على مستويات لمعدل الهيموجلوبين 1 أس تقل عن 7% ولمدة 60 شهر مع دواء الروزي جليبتازون مقارنة بمدة 45 شهر فقط مع دواء المتفورمين وبمدة 33 شهر مع دواء الجليبيريد.

كما بيّنت الدراسة أيضاً أنّ دواء الروزي جليبتازون قد حسّن بصورة ملموسة (بعد 4 سنوات) من حساسية الأنسجة لفعال الإنسولين مقارنة بدواء المتفورمين ودواء الجليبيريد وحقّض من فقدان وظيفة خلايا بيتا مقارنة بدواء المتفورمين ودواء الجليبيريد.

أما بشأن تقديرات الأمان التي تمّ متابعتها خلال الدراسة فلم تكن النتائج غير متوقعة. فالأعراض الجانبية الشائعة والتي تمّ تسجيلها ضمن مجموعات العلاج الثلاث أي الروزي جليبتازون والمتفورمين والجليبيريد فكانت على التوالي الوزمة (14.1%, 7.2%, 8.5%) وزيادة في الوزن

(%6.9,%1.2,%3.3) وأعراض جانبية متعلقة بالقناة المعدية المعوية (%23,%38,%21.9) وهبوط السكر (%9.8,%11.6,%38.7).

أما معدلات التوقف عن استعمال الدواء بسبب الزيادة في هبوط السكر فقد كانت لمجموعتي الروزي جليتازون والمتفورمين 37% و38% على التوالي ولكنها كانت الأعظم بالنسبة لمجموعة الجليبيريد (%44).

ونفس الشيء بالنسبة لمعدلات حدوث عجز القلب الإحتقاني فقد كانت الحوادث الجانبية الخطرة المسجلة مع دواء الروزي جليتازون (0.8%) والمتفورمين (0.8%) بينما كانت قليلة مع دواء الجليبيريد (0.2%).

كما أظهرت فحوصات البيانات أيضاً زيادة في معدلات حدوث كسر العظام والتي شملت بصورة أكبر كسور القدم والطرف العلوي (الساعد الأعلى والكف) عند النساء اللاتي عولجن بدواء الروزي جليتازون. علماً بأن كسوراً قد حدثت عند كل مجاميع هذه الدراسة ولكن شملت الفخذ والعمود الفقري كما هي الحال عند النساء ممن يعانين من هشاشة العظام في سن ما بعد إنقطاع الطمث. وقد كانت معدلات حوادث الكسور ضمن نفس المعدلات التي لوحظت في دراسات ملاحظاتية أخرى تتعلق بدواء الروزي جليتازون. فالمعدل في 100 مريض - سنوات

(Rate per 100 patient-years) لكسر الساعد الأعلى كان 0.23 للروزي جليتازون مقابل صفر للمتفورمين وصفر للجليبيريد ولكسر الكف (0.37 مقابل 0.21 و0.06) ولكسر القدم (1.01 مقابل 0.36 و0.25). وإستناداً إلى هذه التأثيرات الجانبية الأخيرة فقد أصدرت ادارة الدواء الفيرالية الأمريكية، ومن خلال برنامج نشر معلومات الأمان والحادث العكسي

(MedWatch, the FDA's safety information and adverse event reporting program)

تحذيراً بشأن خطر الكسور عند استعمال دواء الروزي جليتازون⁴. وقد تضمن التحذير إشارة إلى أنّ الموضوع لا يزال تحت الدراسة وينصح بأخذ خطر الكسور، لاسيّما عند النساء في حالة البدء أو الإستمرار بإستعمال دواء الروزي جليتازون، بنظر الإعتبار. وقد أصدرت الشركة المصنعة هي الأخرى تحذيرات مماثلة. وتعتبر أدوية الدراسة الطويلة الأمد الأولى التي أوضحت أنّ حالة فقدان السيطرة السكرية المتواصل يمكن تأخيره وأنّ الدوام الطويل للمستويات المستهدفة للسيطرة السكرية يمكن إبقاءه لفترة أطول مع دواء الروزي جليتازون مقارنة إلى دواء المتفورمين والجليبيريد.

وإستناداً إلى ذلك تستلخص الدراسة من نتائجها بأنّها توفر الدليل الذي يقترح الإستعمال المبكر لدواء الروزي جليتازون في علاج مرضى المرض السكري النمط الثاني. كما أنّها تقترح ضرورة الأخذ بنظر الإعتبار إستعمال هذا الدواء مع الأدوية الأخرى في حالة الإحتياج إلى إستعمال أكثر من دواء. وفي كل الأحوال فعلى مقدمي الرعاية الصحية أن يأخذوا بنظر الإعتبار في إختيارهم للعلاج المناسب

لمرضى المرض السكري النمط الثاني نتائج هذه الدراسة بالإضافة إلى المخاطر والمنافع والأعراض الجانبية وكلف الدواء.

ولبيان ضرورة التآني للوصول إلى نتائج مطلقة ونهائية يجب مراجعة نتائج الدراسات المتعلقة بالموضوع لغرض معرفة الدليل العلمي بشأنه. وبهذا الخصوص جاءت نتائج دراسة حديثة (5) لتشير إلى ما يناقض دراسة أدوبت. فقد بينت الدراسة أن حوالي 40% من بين 34962 مصاب بالمرض السكري النمط الثاني إقتضت الحالة السكريّة عندهم إلى تغيير علاجهم الأولي (دواء المتفورمين 40%, أدوية السلفونيل يوريا 53% , أدوية الثايوزوليدينيون 90%) إلى علاج آخر لاسيما المرضى ممن إستعملوا في البداية أدوية الثايوزوليدينيون (TZD).

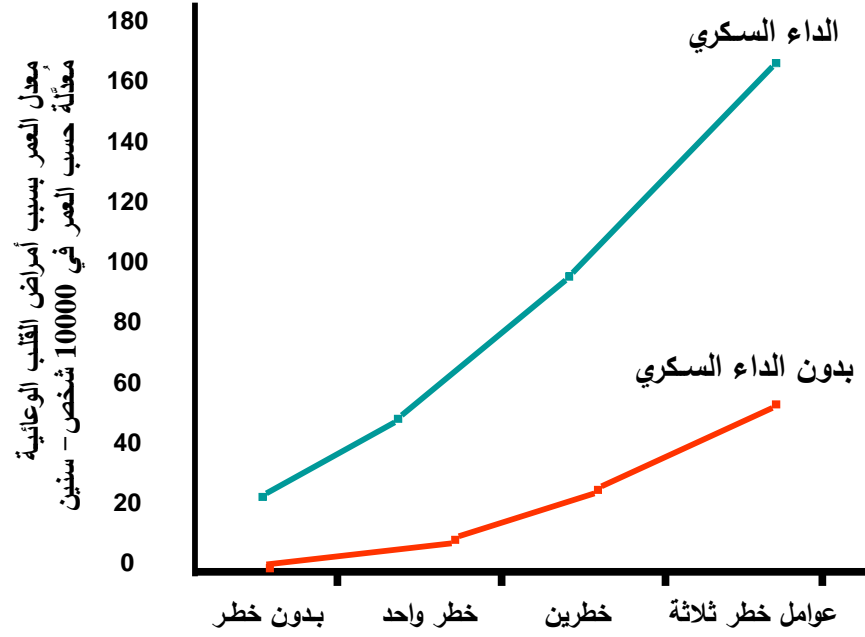
الموتية (Mortality) وأمراض القلب الوعائية وعلاقتها مع إرتفاع السكر في الدم

تحدث عالمياً 3.8 مليون وفاة سنوياً تُعزى إلى المرض السكري. وعدد أكبر يموتون بسبب أمراض القلب الوعائية التي تشتدّ وطأتها مع إضطراب الدهون وإرتفاع ضغط الدم المرتبطين بالمرض السكري. فكل 10 ثواني يموت شخص بسبب أمراض مرتبطة بالمرض السكري. والمرض السكري يُشكل السبب الرابع للوفيات في العالم بسبب المرض.

توجد عدة خطوط من الشواهد التي تربط فرط "إرتفاع" سكر الدم ومرض الأوعية الماكروية. وأول هذه الشواهد هي بيانات علم الأوبئة (Epidemiologic data). وفيما يلي أهم الدراسات التي تربط بين تكرر مرض الأوعية الماكروية وبين إما مستويات سكر البلازما أو الهيموغلوبين أ1س (HbA1c):

- Honolulu Heart study
- Finish studies
- Whitehall study
- Stockholm Diabetes Intervention study
- Islington Diabetes survey Pathological Determinations of Atherosclerosis in Youth
- Bedford survey.

ومن الدراسات الأخرى في هذا الصدد كانت الدراسة التداخلية لعوامل الخطر المتعددة (Multiple Risk Factor Intervention Trial [MRFIT]). إعتمدت هذه الدراسة (6) على إرتفاع ضغط الدم وإضطراب الدهون والتدخين كمعوامل خطر. وقد لوحظ أنّ وجود كل واحد من هذه المخاطر يزيد من فرصة الإصابة بمرض القلب الوعائي بصورة ملموسة عند الأناص المصابين بالمرض السكري النمط الثاني وأنّ هذه الزيادة في الخطر ترتبط بإرتفاع السكر في الدم الذي يتصاحب مع هذا المرض (الشكل 1).



الشكل 1: علاقة المَوَاتِيَّة مع إرتفاع السكر في الدم حسب الدراسة التداخلية لعوامل الخطر المتعددة.

إضافة إلى ما جاء من بيانات في دراسة تحري إستشرافي (7) أُجريت دراسة أخرى على مجموعة من عموم الناس (General population) تعدادها 24155 شخص وتتراوح أعمارهم بين 40-79 سنة وتحت إسم التحري الإستشرافي الأوربي عن السرطان (European Prospective investigation into cancer [EPIC]-Norfolk). بيّن جانب من تحليل بيانات هذه الدراسة وبالذات المتعلق بالمرض السكري بأنّ ثمة علاقة قوية بين المواتية (Mortality) وبين مستويات السكر في الدم.

وفي دراسة تحليلية إسترجاعية (8) على مرضى مصابين بالمرض السكري أُعتمد فيها على قاعدة بيانات لنظام "Integrated health care information system database" أظهرت نتائجها حصول معدلات إصابة عالية للحوادث القلبية الوعائية عند المرضى ممن تزيد عندهم نسبة الهيموجلوبين أ1س على 7%. وهذا يعني أنّ السيطرة السكرية الجيدة تُساهم في تخفيض خطر الأمراض الماكروية عند مرضى المرض السكري.

ويمكن تلخيص العلاقة بين المواتية وأمراض القلب الوعائية بالنقاط الثلاث التالية:

1. وجود علاقة قوية بين مستويات السكر، كما يُعبّر عنها هيموجلوبين أ1س (HbA1c)، وبين خطر المواتية (معدل الوفيات) المُعدّلة حسب العمر.
2. لا يوجد ثمة لإرتفاع السكرتية أي حد معين (Threshold) وإنما ثمة إستمرارية لخطر المواتية. وكل زيادة بمقدار درجة واحدة فوق مستوى هيموجلوبين أ1س الطبيعي تُزيد من معدلات الوفيات وكل 1% زيادة في هيموجلوبين أ1س تُمثّل 28% زيادة في خطر الوفاة.

3. لقد أُعتبر تراكم نتاجات النهاية المُسكَّرة المتقدمة (AGEs) على بروتينات الأنسجة عامل مساهم في تطور المضاعفات المزمنة للمرض السكري (9). وفي بحث حديث (10) أظهرت نتائجه أنّ إشعاع الفلورسنس الذاتي للجلد (Skin autofluorescence) له إرتباط قوي مع الثقل الأيضي للمرض السكري. ويبدو أنّ إشعاع الفلورسنس الذاتي للجلد يتصاحب بقوة مع المواتية بسبب أمراض القلب. وعليه فإنّ هذه الطريقة قد توفر معلومات سريرية لتقييم هذا الخطر المترتب على المرض السكري.

1. UKPDS 35. BMJ. 2000;321:405-412.
2. UKPDS 23. BMJ 1998;316:823-828.
3. ADOPT study. N Engl J Med. 2006;355:2427-2443.
4. <http://www.medscape.com/viewarticle/552498>. Accessed February 23, 2007
5. Diabetologia 2007;50 [Suppl 1] :S360- No 0872.
6. Diabetes Care 1993;16:434-444.
7. Diabetologia 2006; 49:905-911.
8. Diabetologia 2007;50 [Suppl 1] :S46- No 0097.
9. Diabetes 2005;54:3103-3111.
10. Diabetes Care 2007; 30:107-112