



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

دراسة وظائف الرئة لدى المصابين بالداء السكري

Pulmonary function study in patients with DM

بحثٌ علميٌّ أُعدَّ لنيلِ درجةِ الماجستير في أمراض الغدد الصم و الاستقلاب

إعداد:

د. وسيم الشيخ حمود

برئاسة

أ. د. حسام الدين شبلي

إشراف:

م. د. زينب العريفي

قائمة المحتويات

4	قائمة الجداول
6	قائمة الأشكال
7	قائمة الاختصارات
الدراسة النظرية	
10	أولاً: الداء السكري
12	ثانياً: الجهاز التنفسي
12	1- التشريح الوظيفي للجهاز التنفسي
14	2- خصائص الرئة
14	1.2- المرونة الرئوية
15	2.2- المطاوعة الرئوية
15	3- التهوية الرئوية
16	1.3- الحجم والسعات التنفسية
18	2.3- تبادل الغازات في الأسناخ الرئوية (الانتشار)
18	1.2.3- الغشاء السنخي الشعيري
20	2.2.3- العوامل المؤثرة على انتشار الغازات
20	3.3- نسبة التهوية الرئوية إلى التروية الدموية
21	4- تنظيم الجهاز التنفسي
21	1.4- المركز التنفسي
21	2.4- التحكم في فاعلية العضلات الملس الرغامية والقصبية
22	ثالثاً: اضطرابات الجهاز التنفسي ووسائل تشخيصها
22	1- اضطرابات الجهاز التنفسي
22	1.1- الداء الرئوي الحاصر
23	2.1- الداء الرئوي الساد
24	2- وسائل تشخيص الاضطرابات التنفسية
25	رابعاً: تأثيرات الداء السكري على الجهاز التنفسي
25	1- الغلظة اللاأنزيمية لبروتينات الرئتين وجدار الصدر
27	2- اعتلال الأوعية الدقيقة السكري

30	3- الالتهاب الجهازى المزمن منخفض الدرجة
33	4- اعتلال الأعصاب الذاتية السكرى
36	5- مقاومة الأنسولين عند مرضى الداء السكرى نمط 2
40	6- دور هرمون الليبتين
الدراسة العملية	
42	أولاً: أهداف البحث
42	ثانياً: المواد والطرائق
48	ثالثاً: الدراسة الإحصائية
48	1- وصف العينة
56	2- الدراسة الإحصائية التحليلية
56	1.2- دراسة وظائف الرئة فى عينة الدراسة مقارنة مع القيم المتوقعة حسب الجنس والعمر والطول
61	2.2- تحديد نموذج تدنى وظائف الرئة فى عينة الدراسة
65	3.2- تقييم بعض الآليات المتهمه فى تأثيرها على وظائف الرئة
65	1.3.2- دور اعتلال الأوعية الدقيقة واعتلال الأعصاب الذاتية
76	2.3.2- دور الالتهاب الجهازى المزمن منخفض الدرجة
80	4.2- دراسة تأثير كل من مدة وشدة الداء السكرى على وظائف الرئة:
80	1.4.2- تأثير مدة الداء السكرى
84	2.4.2- تأثير درجة ضبط الداء السكرى
88	5.2- دراسة العلاقة بين المشعرات الرئوية وكل من مدة الداء السكرى ودرجة ضبطه وقيم CRP والعمر والطول
91	رابعاً: مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية
102	خامساً: محددات الدراسة
103	سادساً: التوصيات
104	المراجع
112	الملاحق

قائمة الجداول

رقم الجدول	محتوى الجدول	الصفحة
1	قيم FEV1 لتحديد شدة الداء الرئوي	47
2	مواصفات عينة الدراسة من حيث العمر والطول و BMI ومدة تشخيص DM	49
3	تصنيف عينة الدراسة حسب مدة DM	50
4	تصنيف عينة الدراسة حسب نمط DM	51
5	تصنيف عينة الدراسة حسب علاج DM	51
6	انتشار اعتلال الأوعية الدقيقة في عينة الدراسة	52
7	انتشار اعتلال الأعصاب الذاتية في عينة الدراسة	52
8	انتشار اعتلال الأوعية والأعصاب في عينة الدراسة	52
9	تصنيف عينة الدراسة حسب قيم FBG و HbA1c و CRP	54
10	مواصفات عينة الدراسة من حيث قيم FBG و HbA1c و CRP	54
11	مواصفات عينة الدراسة من حيث قيم المُشعرات الرئوية	55
12	قيم وظائف الرئة عند كامل عينة الدراسة مقارنةً بالقيم المعيارية	56
13	قيم وظائف الرئة عند مرضى الداء السكري نمط 1 مقارنةً بالقيم المعيارية	57
14	قيم وظائف الرئة عند مرضى الداء السكري نمط 2 مقارنةً بالقيم المعيارية	58
15	قيم وظائف الرئة عند مرضى الداء السكري المعالجين بالأنسولين مقارنةً بالقيم المعيارية	59
16	قيم وظائف الرئة عند مرضى الداء السكري المعالجين بالخافضات الفموية مقارنةً بالقيم المعيارية	60
17	قيم المُشعرات الرئوية مُقدّرة كنسبة مئوية لكامل عينة الدراسة	61
18	تصنيف مجموعة الداء الحاصر تبعاً لتوزع الجنس ونمط DM وانتشار الاعتلال الوعائي والعصبي فيها	63
19	مقارنة متوسطات مجموعة الداء الحاصر ومجموعة السكريين الطبيعيين	64
20	مقارنة قيم المرضى الذين لديهم اعتلال وعائي وعصبي مرافق مع القيم المعيارية	65
21	مقارنة قيم المرضى الذين لديهم اعتلال وعائي معزول مع القيم المعيارية	66
22	مقارنة قيم المرضى الذين لديهم اعتلال عصبي معزول مع القيم المعيارية	67

68	مقارنة قيم المرضى الذين ليس لديهم اعتلال وعائي أو عصبي مع القيم المعيارية	23
69	مقارنة متوسطات كلٍ من العمر، الطول، BMI، مدة DM بالسنوات، FBG، HbA1c، CRP بين مجموعات الدراسة المقسمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب	24
74	مقارنة متوسطات المُشعرات الرئوية بين مجموعات الدراسة المقسمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب	25
76	مقارنة قيم المرضى الذين لديهم CRP بين 4-9 ملغ/ل مع القيم المعيارية	26
77	مقارنة قيم المرضى الذين لديهم $CRP \geq 3$ ملغ/ل مع القيم المعيارية	27
78	مقارنة عينة من مجموعة CRP (≥ 3) مع مجموعة CRP (4-9) من حيث الطول والعمر	28
78	مقارنة عينة من مجموعة CRP (≥ 3) مع مجموعة CRP (4-9) من حيث التوزع الجنسي	29
78	مقارنة عينة من مجموعة CRP (≥ 3) مع مجموعة CRP (4-9) من حيث اعتلال الأوعية والأعصاب	30
79	مقارنة بين قيم وظائف الرئة المُجرأة من قبل المرضى في مجموعتي CRP	31
80	قيم وظائف الرئة عند مرضى الداء السكري المشخصين منذ ≥ 5 سنوات مقارنةً بالقيم المعيارية	32
81	قيم وظائف الرئة عند مرضى الداء السكري المشخصين منذ < 5 سنوات مقارنةً بالقيم المعيارية	33
82	مقارنة متوسطات كلٍ من العمر، الطول، BMI، مدة DM بالسنوات، FBG، HbA1c، CRP بين مجموعات الدراسة المقسمة حسب مدة الداء السكري	34
83	مقارنة متوسطات المُشعرات الرئوية بين مجموعتي عينة الدراسة المقسمة حسب مدة الداء السكري	35
84	مقارنة قيم وظائف رئة المرضى الذين لديهم $HbA1c \geq 7\%$ مع القيم المعيارية	36
85	مقارنة قيم وظائف رئة المرضى الذين لديهم $HbA1c < 7\%$ و $\geq 8\%$ مع القيم المعيارية	37
86	مقارنة قيم وظائف رئة المرضى الذين لديهم $HbA1c < 8\%$ مع القيم المعيارية	38

87	مقارنة قيم FVC في مجموعة المرضى الذين لديهم $HbA1c < 8\%$ بعد تصنيفها تبعاً لتوزيع كلٍ من الجنس، ونمط DM، والعلاج الحالي، ومدة DM	39
88	دراسة العلاقة بين المشعرات الرئوية وكلٍ من العمر والطول ومدة DM وFBG وHbA1c وCRP	40
89	قيم FVC المُجرأة من قِبَل الذكور بالمقارنة مع قيم FVC المُجرأة من قِبَل الإناث	41
90	تأثير مدة DM على وظائف الرئة بعد ضبط مختلف المتغيرات	42
100	ملخص نتائج بعض الدراسات العالمية التي تناولت العلاقة بين الداء السكري ووظائف الرئة مقارنةً مع القيم المتوقعة	43
101	ملخص نتائج بعض الدراسات العالمية التي تناولت العلاقة بين الداء السكري ووظائف الرئة (دراسات نموذج حالة-شاهد)	44

قائمة الأشكال

رقم الشكل	محتوى الشكل	الصفحة
1	نوعَي الخلايا الرئوية	13
2	الحجوم والسعات الرئوية	17
3	صورة بالمجهر الالكتروني تُظهر بنية الغشاء السنخي الشعيري	19
4	مخطط الجريان - الحجم	24
5	التليف العقيدي في الجدار السنخي	28
6	توضع الدسم الشاذ في رئتي الفئران السكريين	39
7	توزع عينة الدراسة تبعاً للجنس	48
8	توزع عينة الدراسة تبعاً لمدة تشخيص الداء السكري	50
9	توزع عينة الدراسة تبعاً لوجود اعتلال وعائي وعصبي مرافق	52
10	توزع عينة الدراسة تبعاً لقيم $FVC\%$	62
11	توزع مجموعة الداء الحاصر تبعاً لقيم $FEV1\%$	62
12	توزع عينة الدراسة تبعاً لقيم $FEF25-75\%$	63

71	متوسطات العمر بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب	13
71	متوسطات مدة الداء السكري بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب	14
72	متوسطات FBG بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب	15
72	متوسطات HbA1c بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب	16
73	متوسطات CRP بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب	17
75	متوسطات FEV1 بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب	18
75	متوسطات FVC بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب	19
76	متوسطات FEF25-75 بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب	20
89	العلاقة بين FVCr والطول	21
قائمة الصور		
45	جهاز السبيرومتر	1

قائمة الاختصارات

Ach	Acetyl Choline
ADA	American Diabetes Association
AGEs	Advanced Glycation End-products
ATP	Adenosine Triphosphate
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C Reactive Protein
Cr/Alb	Creatinine/Albumin
CVA	Cerebrovascular Accident

DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus Type 2
E-NOS	Endothelial- Nitric Oxide Synthase
ESRD	End Stage Renal Disease
FBG	Fasting Blood Glucose
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second
FEF	Forced Expiratory Flow
FEF25-75%	Forced Expiratory Flow of Forced Vital Capacity
FGF	Fibroblast Growth Factor
FVC	Forced Vital Capacity
HbA1c	Hemoglobin A1c
HS- CRP	High Sensitivity C Reactive Protein
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IGF1	Insulin like growth factor 1
I-MIBG123	Metaiodobenzylguanidine 123
I-NOS	Inducible - Nitric Oxide Synthase
LDL	Low Density Lipoprotein
MI	Myocardial infarction
MVV	Maximal Voluntary Ventilation
NO	Nitric Oxide
NO2	Nitrogen Dioxide
NOS	Nitric Oxide Synthase
OX-LDL	Oxidized low density lipoprotein
PEmax	Maximum Static Expiratory Pressure
PImax	Maximum Static Inspiratory Pressure
PKC	Protein Kinase C
RNS	Reactive Nitrogen Species
ROS	Species Reactive Oxygen
SRSA	Slow Reacting Substance of Anaphylaxis
STZ	Streptozotocin
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
Vmax	Maximum Ventilation
TNF	Tumor Necrosis Factor
TwPdi	Twitch Transdiaphragmatic Pressure
TwPes	Twitch Esophageal Pressure
TwPga	Twitch Gastric Pressure

الدراسة النظرية

أولاً: الداء السكري:

هو اضطراب استقلابي يتظاهر بارتفاع سكر الدم الناتج عن عيب في إفراز الأنسولين مع/أو عيب في عمل الأنسولين وذلك حسب تعريف الجمعية الأمريكية للداء السكري⁽¹⁾.

يُعدّ الداء السكري من أشيع الأمراض الاستقلابية حيث بلغت نسبة الإصابة به عالمياً حوالي 9% بين البالغين بعمر أكثر من 18 سنة حسب تقديرات منظمة الصحة العالمية عام 2014، ورغم الجهود المبذولة للحد من انتشاره فإن المنظمة تحذر من أن عدد الأشخاص المصابين به سوف يتضاعف بحلول عام 2030، زيادة معدلات الانتشار مقرونةً بزيادة نسبة السكان وازدياد معدلات البدانة والتغيرات الاجتماعية ومارافقها من أسلوب الحياة الخاملة⁽²⁾.

وفضلاً عن الانتشار الوبائي للداء السكري فإن أهميته تأتي من كثرة المراضة والوفيات التي يؤدي إليها، حيث تشير التقارير المنشورة عام 2012 إلى أن الداء السكري كان السبب الرئيسي لـ 1.5 مليون حالة وفاة، 80% من الوفيات ظهرت في البلدان النامية، وتُقدّر منظمة الصحة العالمية أن الداء السكري سيكون المُسبّب السابع للوفيات حول العالم بحلول عام 2030⁽²⁾.

يُصنّف الداء السكري إلى⁽¹⁾:

1- الداء السكري من النمط 1 (DM1) Diabetes Mellitus type 1: ينجم عن عوز

مطلق بالأنسولين تالٍ لتخرب خلايا بيتا البنكرياسية إماً بألية مناعية أو بسبب غير معروف.

2- الداء السكري من النمط 2 (DM2) Diabetes Mellitus type 2: ينجم عن عوز

مترقّ في إفراز الأنسولين مرافق لوجود مقاومة للأنسولين، يُشكّل حوالي 90% من إجمالي الداء السكري.

3- الداء السكري الحَملي: هو الداء السكري الذي يُكتشف في الثلث الثاني أو الثالث من

الحمل.

4- أنواع خاصة من الداء السكري ناتجة عن أسباب أخرى كالمتلازمات الوراثية وأمراض

البنكرياس خارجية الإفراز وبعض الأمراض الغدية والداء السكري المُحدّث بالأدوية.

يؤدي الداء السكري إلى اختلالات تظال كافة أعضاء الجسم وهي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بمدة الداء السكري وبدرجة ضبطه⁽³⁾، يمكن تصنيف هذه الاختلالات إلى^(3,4):

1- اعتلال الأوعية الكبيرة.

2- اعتلال الأوعية الدقيقة: يُصيب حوالي 80% من مرضى الداء السكري ويظهر عند 20-50% من مرضى الداء السكري نمط 2 لحظة التشخيص، الاختلالات الوعائية الدقيقة تشمل:

- اعتلال الكلية السكري والذي يُعدّ السبب الرئيس للقصور الكلوي الانتهائي .ESRD.
- اعتلال الشبكية السكري والذي يُعدّ المُسبّب الأول للعمى في العالم في المجموعة العمرية من 20 إلى 74 سنة.
- 3- اعتلال الأعصاب السكري: يشمل كلاً من:
 - اعتلال الأعصاب المحيطية.
 - اعتلال الأعصاب الذاتية.

تُعدّ العلاقة بين الداء السكري واضطراب وظائف الرئة من الموضوعات التي أثارت الباحثين في هذا المجال فتناولوها بالعديد من الدراسات، وعلى الرغم من وجود تباين في نتائج هذه الدراسات، إلا أنه أصبح من المؤكد اليوم أن الرئة هي عضو هدف لاختلالات الداء السكري تتأثر به بآلياتٍ مرصيةٍ متعددة.

هَدَفَ البحث الحالي إلى دراسة وظائف الرئة لدى المرضى المصابين بالداء السكري، وتقييم دور بعض الآليات المُساهمة في تأثيرها على الرئتين.

ثانياً: الجهاز التنفسي:

1- التشريح الوظيفي للجهاز التنفسي:

يتألف الجهاز التنفسي من الناحية التشريحية الوظيفية من أربعة أقسام هي: الطرق الهوائية والرئتان وغشاء الجنب والعضلات التنفسية.

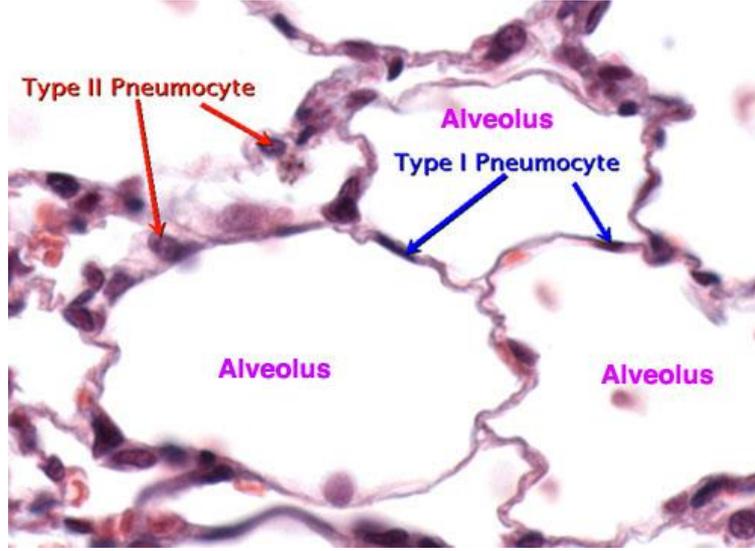
ترتبط الطرق الهوائية أو ما يُسمى بالمسالك التنفسية الرئتين بالوسط الخارجي المحيط، وهي تتألف من تجويف الأنف والبلعوم والحنجرة والرغامى والشجرة القصبية وتفرعاتها، يُسمّى الجيل الثالث من التفرعات القصبية بالفُصبيات Bronchioles، تنقسم هذه الفُصبيات إلى عدة أجيال أصغر تُسمّى الفُصبيات التنفسية والتي تتصل بالقنوات السنخية Alveolar Ducts، تنتهي القنوات السنخية بعدد من الأكياس السنخية Alveolar Sacs، حيث يتكون كل كيس سنخي من عدة أسناخ تفتح على جوفٍ مُشترك، تُعطي الأسناخ Alveoli البنية الإسفنجية للرئة، وهي جيوب صغيرة يبلغ عددها نحو 300 مليون سنخ وبعادل قطر الواحد منها نحو 200 ميكرون.

يقتصر دور الفُصبيات على إيصال الهواء المُستنشق إلى المناطق التالية لها كما تساهم في ترطيبه وتعديل حرارته لتصبح قريبة من حرارة الجسم الداخلية، الطرق الهوائية بكامل أقسامها لاتساهم في حدوث التبادلات الغازية، في حين تتم المبادلات الغازية عبر جُدُر الأسناخ بين الهواء الموجود فيها وغازات دم الشعيرات الدموية المحيطة بها.

تتحدد الأسناخ ببشرة مُسطحة تتضمن نموذجين من الخلايا (الشكل 1):

- أ- الخلايا البشرية السنخية Alveolar Epithelial Cells أو الخلايا الرئوية من النموذج I (Pnumocytes Type I) وهي خلايا مُسطحة للغاية وتكون على تماس مع جدار الوعاء الشعيري حيث تُشكّل معه الغشاء التنفسي الذي تتم من خلاله عملية التبادل الغازي.
- ب- الخلايا السنخية الكبيرة Grand Alveolar Cells أو الخلايا الرئوية من النموذج II (Pnumocytes Type II) وهي خلايا كروية غير منتظمة تُشاهد بشكل مجموعات من خليتين أو ثلاث في زوايا الأسناخ المتجاورة، وظيفتها إفراز السورفاكتانت أو العامل الفعّال بالسطح.

الشكل (1) نَوَعِي الخلايا الرئوية



يتألف غشاء الجنب من وريقة حشوية ووريقة جدارية، ينحصر تجويف الجنب بين الوريقتين ويساهم في حدوث الشهيق والزفير عبر الضغط المتولد بداخله.

تُقسم العضلات التنفسية إلى عضلات شهيقية تعمل على زيادة حجم الجوف الصدري، وعضلات زفيرية تُسهم في إنقاص حجمه، العضلات الشهيقية تضم عضلة الحجاب الحاجز (وهي أهمها) ويتمّ تعصيبها عبر العصب الحجابي الذي ينشأ في مستوى نخاع الشوكي الرقبي، أما العضلات الزفيرية فتشمل عدة عضلات أهمها عضلات البطن⁽⁵⁾.

(المزيد عن التشريح الوظيفي للجهاز التنفسي في الملحق 1).

2- خصائص الرئة:

تتصف الرئة بصفتين رئيسيتين هما المرونة والمطاوعة.

1.2- المرونة الرئوية Pulmonary Elasticity:

نقول عن جسم ما بأنه مرن في حال تبدل شكله تحت تأثير قوة مُطبَّقة عليه وعودته إلى شكله الابتدائي عند زوال تأثير هذه القوة، ينطبق هذا التعريف على الجهاز التنفسي الذي يعود إلى حجمه الطبيعي مجرد انتهاء عملية الشهيق بحيث يحدث انكماش للرئة، والسبب في ذلك يعود إلى أن الرئتين تتمتعان بخاصية المرونة.

لاتكون هذه المرونة تامة إذ تبقى الرئة في حالة تمدد خفيف يزداد أثناء الشهيق وينقص أثناء الزفير، يحدث ذلك نتيجةً لتغيّر الضغط المستبطن لتجفيف الجنبه.

يتعلّق الانكماش المرن للرئة Lung's Elastic Recoil بنوعين من العوامل:

أ- عوامل نسيجية: تتحدّد قوى المرونة التابعة للنسيج الرئوي بشكلٍ رئيسٍ بوجود ألياف الایلاستين والكولاجين التي تُشكّل المتن الرئوي.

ب- عوامل فيزيائية كيميائية: تضم قوى التوتر السطحي في السطح الفاصل (هواء - سائل) في الأسناخ الرئوية، والتي تؤدي بآليات مُعقّدة إلى حدوث لاتوازن فيه، هذا اللاتوازن هو المسؤول عن التوتر في السطح الفاصل (هواء - سائل) والذي يسهم في انكماش جدران الأسناخ الرئوية.

يلعب العامل الفعّال بالسطح أو السورفاكتانت دوراً هاماً في الحفاظ على المرونة الرئوية، ويُمكن إجمال وظائفه بما يلي:

- يُخفّض التوتر السطحي للسطح الفاصل (سائل - هواء) في الأسناخ الرئوية، الأمر الذي يساعد على إنقاص جهد العضلات التنفسية ومنع تعبها أثناء التنفس.
- يقي من ارتشاح البلازما من الشعيرات الدموية الموجودة في جُدر الأسناخ الرئوية، وبذلك يسهم في بقاء الرئتين جافتين ويمنع حدوث الونمة.
- يحول دون انخماص الأسناخ الرئوية سيما الصغيرة منها أثناء الشهيق⁽⁵⁾.

يتألف السورفاكتانت من مزيجٍ مُعقدٍ من الشحوم الفسفورية والبروتينات والكربوهيدرات والشوارد، تُشكّل الشحوم حوالي 90%، في حين تُشكّل البروتينات 5-10% من إجمالي السورفاكتانت وهي تتألف من أربعة أنماط^(5,6):

النمط A: هو الأكثر غزارة، له دور مناعي حيث يساهم في التعرّف على مُختلف العوامل الممرضة والمُحسّسات، يُمارس تلقيم راجع سلبي على إنتاج السورفاكتانت.

النمط B: أهم العناصر التي تمنع حدوث انخماص رئوي، غيابه الخَلقي يُسبّب موت الوليد فور ولادته.

النمط C: يساهم في الحفاظ على التوتر في السطح الفاصل (هواء - سائل).

النمط D: له دور مناعي، يساهم في الحفاظ على التوتر في السطح الفاصل.

2.2- المطاوعة الرئوية Pulmonary Compliance:

تُدعى درجة تمدد الرئتين الناجمة عن كل زيادة تعادل وحدة واحدة في الضغط عبر الرئوي Transpulmonary Pressure بالمطاوعة الرئوية، تعادل المطاوعة الكليّة السويّة لكلتا الرئتين نحو 200 مل/سم ضغط ماء، هذا يعني أن كل زيادة في الضغط عبر الرئوي يعادل 1 سم ماء يؤدي إلى تمدد الرئتين بمقدار 200 مل⁽⁵⁾.

3- التهوية الرئوية:

التهوية الرئوية هي الحديثة المسؤولة عن تبادل الهواء بين الأسناخ والوسط الخارجي، ويتّم ذلك عبر تتالي الحركات التنفسية الشهيقية والزفيرية المتكررة بانتظام، يبلغ عددها في الشروط القاعدية عند الشخص البالغ 12-15 مرة في الدقيقة وتزداد عدداً وعمقاً أثناء التمرين أو الجهد الشاق⁽⁵⁾.

1.3- الحجم والسعات التنفسية:

تضم الحجوم التنفسية Respiratory Volumes كلاً من الحجم المَدِّي Tidal Volume، والحجم الاحتياطي الشهيقي Inspiratory Reserve Volume، والحجم الاحتياطي الزفيرى Expiratory Reserve Volume، والحجم المُتَبَقِّي Residual Volume، والحجم الزفيرى الأقصى في ثانية واحدة Forced Expiratory Volume in 1 second (وهو مُستخدَم في دراستنا)، والحجم التنفسي في الدقيقة Respiratory Minute Volume أو ما يُسمَّى مُعدَّل التهوية الرئوية، والتهوية الطوعية القصوى Maximum Voluntary Ventilation.

يتمّ عند التنفس بشكل عفوي مبادلة حجم ثابت تقريباً من الهواء مع الوسط الخارجي، حيث يُعادل حجم الهواء المستنشق في كلِّ حركة تنفسية حجم الهواء المزفور، ويُدعى حجم الهواء المُستنشق أو المزفور عند كلِّ نَفَس بالحجم المَدِّي.

الحجم الاحتياطي الشهيقى هو حجم الهواء الاضافى الذى يمكن استنشاقه عند القيام بشهيق أعظمى (قسري) عند نهاية الشهيق العفوي الطبيعي، أما الحجم الاحتياطي الزفيرى فهو حجم الهواء الاضافى الذى يمكن زفره بوساطة جهد زفيرى أعظمى عقب الزفير المَدِّي السوي.

يُعرَّف الحجم الزفيرى الأقصى في ثانية واحدة (FEV1) بأنه حجم الهواء المزفور في أول ثانية بوساطة جهد زفيرى أعظمى بعد أخذ شهيق أعظمى.

يُدعى المُشعر الحجمي المكوّن من أكثر من حجم واحد بالسعة، تضم السعات التنفسية Respiratory Capacities كلاً من السعة الشهيقية Inspiratory Capacity، والسعة الحيوية القصوى Forced Vital Capacity (وهي مُستخدَمة في دراستنا)، والسعة المتبقية الوظيفية Functional Residual Capacity، والسعة الرئوية الكلية Total Lung Capacity.

تُعرَّف السعة الحيوية القصوى (FVC) بأنها حجم الهواء الكُلِّي المزفور بوساطة جهد زفيرى أعظمى عقب شهيق أعظمى، فهي تمثّل حجم الهواء الذي يُمكن تبادله بين الرئتين والوسط الخارجى خلال دورة تنفسية واحدة، (تعريف باقى الحجوم والسعات التنفسية في الملحق 1).

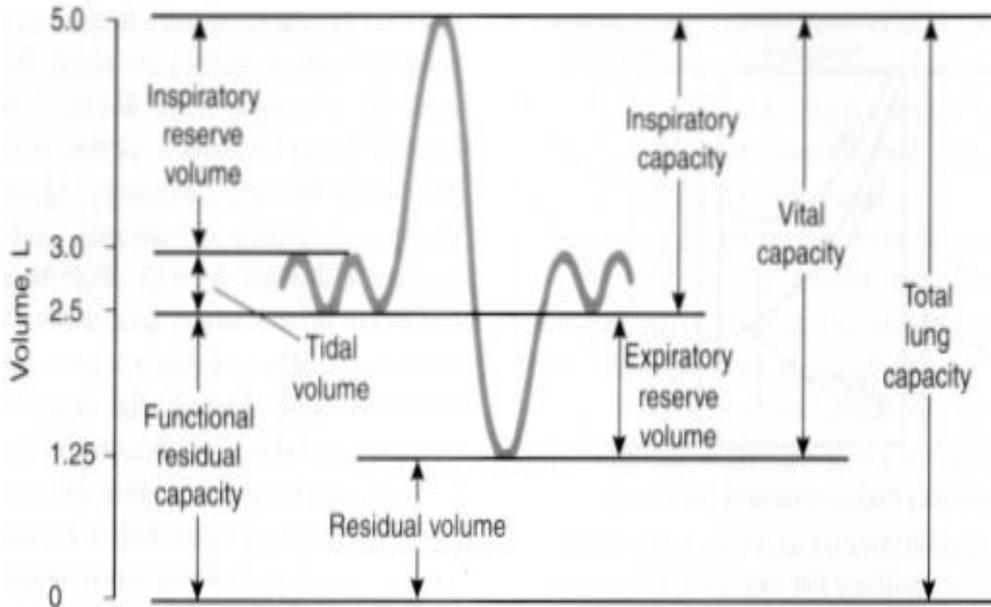
تتضمن السعة الحيوية مجموع الحجم المدي والحجم الاحتياطي الشهقي والحجم الاحتياطي الزفيري، يُشكّل FEV1 لوحده 80% من إجمالي FVC⁽⁷⁾.

تُعدّ السعة الحيوية اختباراً مهماً لتقييم الوظيفة التنفسية ونستطيع حسابها باستخدام مقياس النَّفس (السيرومتر)، وهي تتأثر بعوامل متعددة منها⁽⁷⁾:

- أ- العمر: حيث تنقص مع تقدم العمر ويبدأ هذا التناقص بدءاً من سن الأربعين.
- ب- الجنس: تكون السعة الحيوية عند الرجال أكبر بالمقارنة مع قيمتها عند النساء.
- ت- الطول: وهو أكثر المتغيرات تأثيراً على السعة الحيوية، تزداد السعة الحيوية بازياد طول الجسم حتى سن البلوغ ثم تصبح العلاقة عكسية، بالمحصلة تكون قيم FVC أعلى عند الأشخاص الأكثر طولاً.
- ث- العرق: السعة الحيوية عند العرق الأبيض أكبر مما هي عند السود أو الآسيويين.
- ج- الوضعية: تزداد أثناء الوقوف وتنقص عند الاضطجاع.
- ح- الأمراض الرئوية: تنخفض السعة الحيوية في معظم الأمراض الرئوية.

يوضّح الشكل (2) الحجم والسعات الرئوية:

الشكل (2) الحجم والسعات الرئوية⁽⁷⁾



2.3- تبادل الغازات في الأسناخ الرئوية (الانتشار):

يَعْقُب دخول الهواء النقي إلى الأسناخ الرئوية انتشار Diffusion الأوكسجين (O₂) منها إلى الدم الرئوي، وانتشار ثاني أكسيد الكربون (CO₂) في الاتجاه المعاكس، تتم عملية الانتشار في كلا الاتجاهين عبر الغشاء السنخي الشعيري المُسمّى بالغشاء التنفسي، يحدث الانتشار النهائي للغاز من منطقة التركيز المرتفع إلى منطقة التركيز المنخفض أي من منطقة الضغط الجزئي المرتفع إلى منطقة الضغط الجزئي المنخفض، وهذا مايفسر انتشار O₂ بشكلٍ دائمٍ من الأسناخ إلى دم الرئتين وانتشار CO₂ بشكلٍ دائمٍ من دم الرئتين إلى الأسناخ^(8,6).

1.2.3- الغشاء السنخي الشعيري Alveolar Capillary Membrane:

هو غشاء نصف نفوذى Semi permeable يفصل الهواء السنخي عن الدم الذي يجري في الشعيرات الدموية الرئوية، وقد بيّن المجهر الالكتروني أنه يتكوّن مما يلي (الشكل 3):

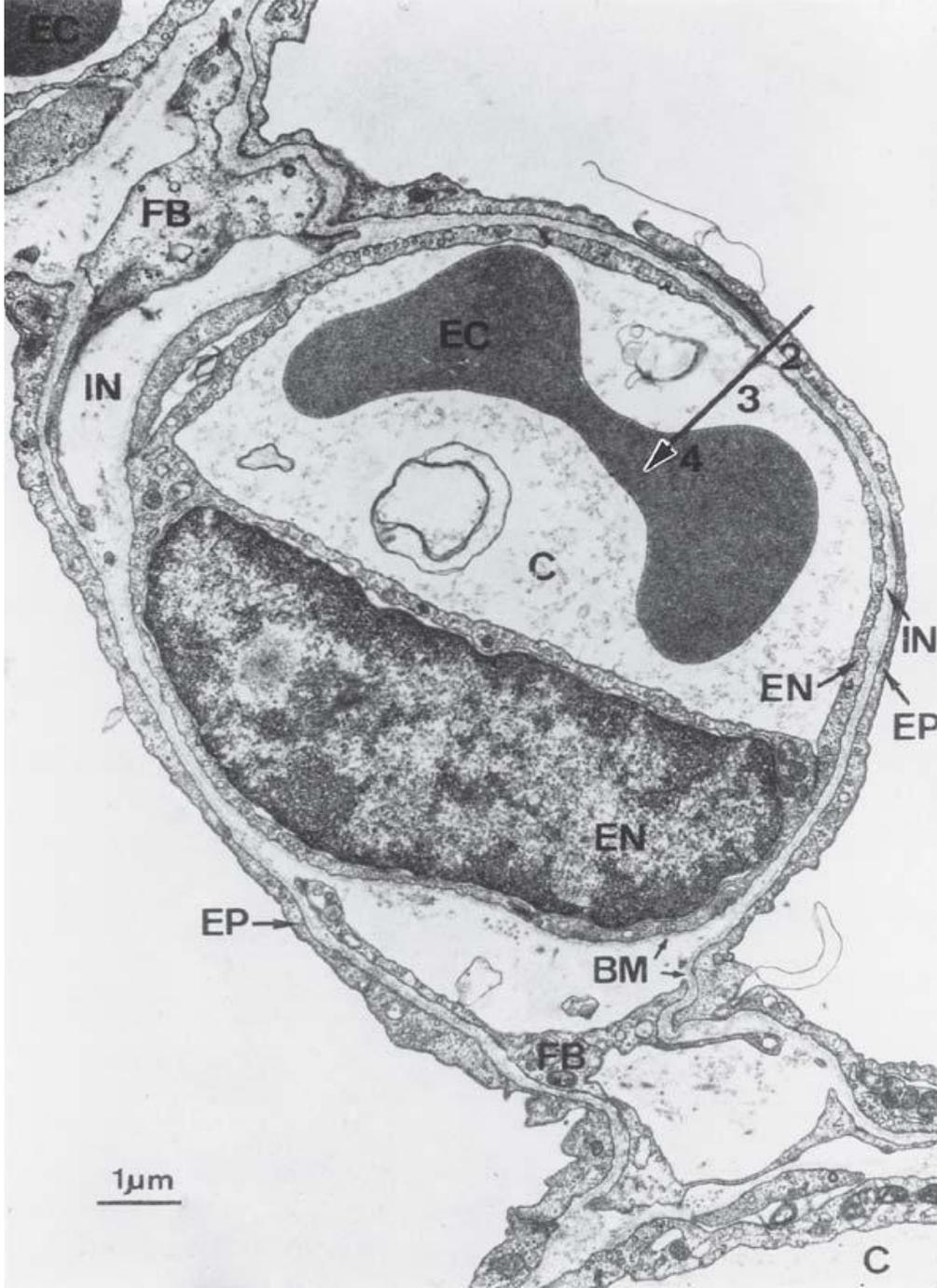
- 1- طبقة من السائل المُبطّن للسنخ تحوي السورفاكتانت.
- 2- الظهارة السنخية المؤلفة من خلايا ظهارية رقيقة جداً.
- 3- غشاء قاعدي ظهاري.
- 4- مسافة خلالية رقيقة جداً بين الظهارة السنخية والجدار الشعيري.
- 5- غشاء قاعدي شعيري يندمج في أماكن متعددة مع الغشاء القاعدي الظهاري.
- 6- الغشاء البطاني الشعيري.

وبالرغم من تعدّد طبقات الغشاء التنفسي فإن متوسط ثخائته لايتعدّى 0.4 مايكرومتر، في حين تُقدّر مساحة كامل سطحه بنحو 70-140 متر مربع عند البالغ السوي (وبذلك يُعدّ أكبر سرير وعائي في الجسم).

بما أن متوسط قطر الشعيرات الدموية الرئوية 5 مايكرومتر، فذلك يعني أنه على الكريات الحمراء (متوسط قطرها حوالي 7 مايكرومتر) أن تتضغظ أثناء مرورها عبر هذه الشعيرات، مما يجعل غشاء الكرية الحمراء يلامس جدار الوعاء الشعيري فعلياً، وبذلك فإن O₂ و CO₂

لا يحتاجان للمرور خلال كميات تُذكر من البلازما عندما ينتشران بين السنخ والكريمة الحمراء مما يزيد سرعة الانتشار بشكل واضح (8,6).

الشكل (3) صورة بالمجهر الالكتروني تُظهر بنية الغشاء السنخي الشعيري، (C) الوعاء الدموي الشعيري، (EC) الكرية الحمراء، (EN) البطانة الوعائية، (EP) الظهارة السنخية، (IN) المسافة الخلالية، (BM) الغشاء القاعدي، (FB) الخلايا المولدة للليف. (6)



2.2.3- العوامل المؤثرة على انتشار الغازات Factors Affecting The Diffusion:

يتأثر انتشار الغازات عبر الغشاء التنفسي بعدة عوامل، سنتحدث هنا عن العوامل المتعلقة بموضوع البحث، (تفصيل جميع هذه العوامل مذكور في الملحق 1).

1. تزداد سعة انتشار الغاز Diffusion Capacity عبر الغشاء التنفسي كلما كان الغاز أكثر ذوباناً بالماء وسوائل الجسم، ذوبان CO₂ يفوق بنحو 20 مرة ذوبان O₂ مما يدل أن سعة انتشاره أكبر بعشرين مرة مقارنة مع سعة انتشار O₂.
2. تتناسب سعة الانتشار تناسباً طردياً مع مساحة الانتشار Diffusion Area، لذلك تنقص سعة الانتشار عبر الغشاء في الحالات المؤدية لنقص مساحة الانتشار مثل: استئصال إحدى الرئتين، وانخماص الرئة، وتليف الرئة.
3. تتناسب سعة الانتشار تناسباً عكسياً مع طول مسافة الانتشار Diffusion Distance، لذلك تنقص سعة الانتشار عند زيادة مسافة الانتشار كما في: وذمة الرئة، وذات الرئة، وتليف الرئة، إضافةً لإحداثه فقداً وظيفياً للأسناخ وبالتالي نقصاً في مساحة الانتشار؛ يُسبب التليف أيضاً ترسب النسيج الضام الليفي في جُدر كلٍّ من الأسناخ والشُعيرات الدموية⁽⁸⁾.

3.3- نسبة التهوية الرئوية إلى التروية الدموية Ventilation/Perfusion Ratio:

تُعادل التهوية السنخية عند البالغ في حالة الراحة نحو 4 لتر/دقيقة وتكون التروية الدموية معادلة لنتاج القلب أي مايقارب 5 لتر/دقيقة، وبذلك تكون نسبة التهوية/التروية حوالي 0.8.

في الشروط القاعدية، وعندما يكون المرء واقفاً، تكون قاعدتا الرئتين أفضل تهويةً من قمتيهما والسبب تباين الضغط السلبي داخل جوف الجنبه تحت تأثير الجاذبية، كذلك التروية الدموية غير متماثلة إذ تتلقى القاعدة كميات كبيرة من الدم مقارنةً بالقمة.

اضطراب التوزيع Abnormal Distribution هو مصطلح يصف الحالات التي تتغير فيها نسبة التهوية/التروية سواء في سنخ رئوي مُفرد أو في كامل الرئتين، تزداد النسبة في الحالات المؤدية لنقص التروية كما في الصمة الرئوية وتليف الرئة، في حين تنقص في الحالات المؤدية لنقص التهوية كما في النفاخ الرئوي، والتهاب القصبات المزمن، وشلل الحجاب الحاجز الذي يمنع تمدد الأجزاء القاعدية للرئتين أثناء الشهيق⁽⁸⁾.

4- تنظيم الجهاز التنفسي:

يخضع الجهاز التنفسي إلى تنظيم دقيق يمكن تصنيفه إلى زميرتين كبيرتين هما التنظيم العصبي والتنظيم الخلطي، سنتحدث هنا عن التنظيم العصبي نظراً لارتباطه بموضوع البحث.

1.4- المركز التنفسي:

يتألف المركز التنفسي من مجموعة عصبونات تتوضع في أماكن متفرقة من البصلة والجسر وهو يضم كلاً من: مجموعة العصبونات البصلية الظهرية أو مركز الشهيق والذي يُعدّ النهاية الحسية لكل من العصب المبهم والعصب اللساني البلعومي، مجموعة العصبونات البصلية البطنية أو مركز الزفير، المركز الجسري السفلي، والمركز الجسري العلوي (تفاصيل عنها في الملحق 1).

يَنجُم فعل التنفس بشكلٍ رئيسٍ عن نبضات ذاتية Automatic Impulses تصدر عن بعض عصبونات المركز التنفسي وتصل إلى العضلات التنفسية عبر عصبونات حركية متوضعة في القرون الأمامية للنخاع الشوكي (الأعصاب الحجابية والوربية)، وبالرغم من أن التنفس فعل لإرادي إلا أنه يخضع لتحكمٍ إرادي بوساطة إشارات تصدر عن قشر الدماغ.

يتلقى المركز التنفسي سيالات عصبية تصدر عن المستقبلات المحيطية المتوضعة في الجسيمات السباتية والأبهرية عبر الألياف الحسية للعصبين اللساني البلعومي والمبهم، تكمن وظيفة هذه المستقبلات في التحسس لأي تبدل في نسب O₂ أو CO₂ أو PH الدم المحيطي⁽⁹⁾.

2.4- التحكم في فاعلية العضلات الملس الرغامية والقصبية:

تتقلص هذه العضلات تحت تأثير تنبيه الجملة نظيرة الودية ذات المنشأ المبهمي التي ينتج عن تنبيهها تحرُّر الأستيل كولين Ach من نهاياتها، ارتباط الأستيل كولين بمستقبلاته يؤدي إلى حدوث تضيق قصبي Bronchoconstriction خفيف إلى متوسط (التضيق الشديد يَنجُم عن عوامل موضعية تتحرر من الخلايا البدينة الموجودة في نسيج الرئة كالهستامين).

أما التحكم المباشر بوساطة الألياف الودية فهو ضعيف نسبياً بسبب قلة الألياف التي تصل إلى الأجزاء المركزية من الرئتين، يُسبب الأدرينالين بشكل رئيس والنورأدرينالين بدرجة أقل توسعاً في الشجرة القصبية كما أنه يُساهم في تعزيز التصفية المخاطية الهدبية فيها⁽⁹⁾.

ثالثاً: اضطرابات الجهاز التنفسي ووسائل تشخيصها:

1- اضطرابات الجهاز التنفسي:

تُقسم اضطرابات الجهاز التنفسي إلى قسمين رئيسيين هما:

1.1- الداء الرئوي الحاصر Restrictive Pulmonary Disease:

هو مصطلح يُطلق عند وجود فقد في منطقة التبادل الغازي، سُمي حاصراً لأن تمّدد الرئتين ينحصر (يتحدّد)، تبقى فيه مقاومة الطرق الهوائية سليمة.

قد يكون ناتج عن اضطرابات رئوية أو جنبية أو في جدار الصدر أو عضلية عصبية:

(1) الاضطرابات الرئوية تُسبب فقد النسيج الرئوي إما تشريحياً كما في استئصال إحدى الرئتين، أو غزوها بورم، أو انخماص رئوي.

أو وظيفياً كما في تليف الرئة الخلالي المنتشر، والساركويد، ووذمة الرئة، وذات الرئة.

(2) الاضطرابات الجنبية مثل الريج الصدرية حيث أن دخول الهواء الخارجي يسبب حدوث انخماص رئة، وانصباب الجنب لأي سبب كان، والالتصاقات الجنبية التي غالباً ماتلي تداخل جراحي على الصدر.

(3) اضطرابات جدار الصدر مثل تشوهات جدار الصدر، والجنف، والتهاب الفقار الرثياني.

(4) الاضطرابات العضلية العصبية كالوهن العضلي الوخيم، ومتلازمة غيلان باريه، وشلل الحجاب الحاجز.

تنقص كامل الحجم والسعات الرئوية في الداء الرئوي الحاصر، كما تنقص سعة الانتشار، وكذلك المطاوعة الرئوية.

مخطط الجريان - الحجم يأخذ شكلاً محدباً لكن أصغر من الطبيعي (الشكل 4)^(7,10).

يكتسب الداء الرئوي الحاصر أهميته من أنه يُعدّ عاملَ خطرٍ مستقلٍ للحوادث الوعائية الدماغية وزيادة نسبة الوفيات حتى عند غير المدخنين^(11,12).

2.1- الداء الرئوي الساد Obstructive Pulmonary Disease:

هو مصطلح يصف الأمراض التي يرافقها زيادة في مقاومة تدفق الهواء في الطرق الهوائية أثناء الزفير، قد يكون ناتج عن اضطرابات داخل لمعة الطرق الهوائية، أو على جُدرها، أو حولها:

- 1) داخل اللمعة نتيجة إما تجمع المفرزات المخاطية الغزيرة كما في التهاب القصبات المزمن، أو نتيجة استنشاق جسم أجنبي.
- 2) على جدار اللمعة نتيجة إما التقبض الشديد للعضلات الملس القصبية كما في الربو، أو فرط تصنع الغدد المخاطية كما في التهاب القصبات المزمن، أو نتيجة الوذمة والالتهاب الشديديان في جُدر القصبات والمشاهد في كل من الربو والتهاب القصبات المزمن.
- 3) خارج الطرق الهوائية نتيجة وجود ورم ضاغط.

بدايةً ينقص جريان الهواء الذي يلي مرور 50% أو 75% من الزفير، ما يُطلق عليه نقص $V_{max50\%}$ و $V_{max75\%}$ (تُقاس بعد مرور 50% أو 75% من FVC المزفورة) ثم ينقص جريان الهواء الذي يلي مرور أول 25% من FVC وحتى الوصول لـ 75% منها، وهذا ما يُطلق عليه اسم Forced Expiratory Flow 25-75%.

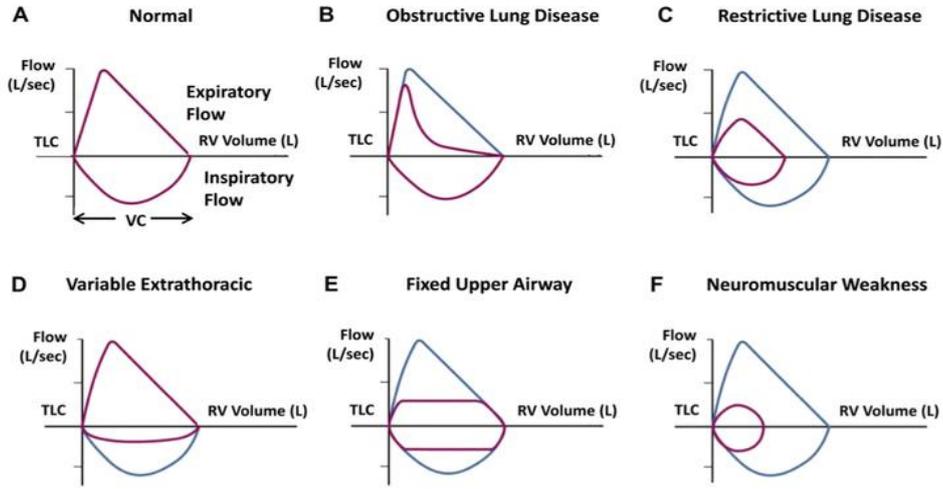
انخفاض قيم V_{max} أو FEF_{25-75} يشير لوجود انسداد في الطرق الهوائية الصغيرة (القُصبيات الإنتهائية).

لاحقاً تتخفض FEV1 نتيجة انسداد الطرق الهوائية الأكثر مركزية في موضعها.

تزداد المطاوعة الرئوية، ويأخذ مخطط الجريان - الحجم شكلاً مقعراً (الشكل 4)^(7,10).

يكتسب الداء الرئوي الساد أهميته من أنه يزيد نسبة المراضة والوفيات⁽¹²⁾.

الشكل (4) مخطط الجريان - الحجم⁽¹⁰⁾



2- وسائل تشخيص الاضطرابات التنفسية:

إضافةً للقصة السريرية والفحص السريري، يتم الاستقصاء عن الاضطرابات التنفسية باستخدام عدة وسائل تشخيصية أهمها اختبار وظائف الرئة (السيرومتر)، وهو الاختبار المستخدم في هذه الدراسة.

يقيس السيرومتر الحجم والسعات الرئوية المُجرّاة من قِبَل المريض ويقارنها مع القيم الطبيعية المُحدّدة استناداً إلى جنس المريض، وعمره، وطوله. السيرومتر سهل الإجراء، وآمن، ورخيص الثمن.

فوائد إجراء اختبار وظائف الرئة:

- أ- يساعد في تشخيص الأمراض الرئوية فهو يحدّد نوع الآفة إن كانت حاصرة أو سادة.
- ب- يساعد في متابعة تطور المرض الرئوي وتحديد جدوى العلاج.
- ت- يفيد في تقييم حالة المريض العامة قبل خضوعه لعمل جراحي.
- ث- يُستخدم من قِبَل شركات التأمين لتقدير حجم الأضرار ومقدار الإعاقة^(13,14).

رابعاً: تأثيرات الداء السكري على الجهاز التنفسي:

1- الغلطة اللأنزيمية لبروتينات الرئتين وجدار الصدر Nonenzymatic

:Glycosylation

الغلطة اللأنزيمية للبروتينات مثل الكولاجين والايلاستين هي العملية التي يقوم فيها الغلوكوز عند ارتفاعه عن المستوى الطبيعي بالارتباط مع الجذور الأمينية الحرة للبروتينات بدون توسط أنزيمي (عادةً الليسين والفالين هي المواقع الرئيسية التي يرتبط عليها الغلوكوز)، هذا الارتباط ينتج عنه ما يسمى المنتجات النهائية للغلطة المتقدمة - Advanced Glycation End- products (AGEs)⁽¹⁵⁾.

تؤثر AGEs على البروتينات بثلاث آليات رئيسية^(16,17):

أ- تُعدّل بشكل مباشر خصائص البروتينات داخل الخلية المرتبطة بها وبالتالي تُعدّل وظائفها.

ب- آلية غير مباشرة حيث أن بروتينات المطرق خارج الخلية Extracellular Matrix المُعدّلة بفعل طلائع AGEs تتفاعل بشكل غير طبيعي مع باقي مكونات المطرق ومع مستقبلات المطرق على الخلايا (Integrins)، هذا الارتباط يُغيّر من الخصائص الوظيفية للمطرق خارج الخلية.

ت- قد تُسبّب AGEs زيادة فعالية أنزيم Lysyl Oxidase، وهو أنزيم يلعب دوراً رئيسياً في تكوين النسيج الضام، وقد وجد أن فعاليته تزداد عند الفئران المصابين بالداء السكري.

تعديل خصائص الكولاجين والايلاستين من جهة (الآلية المباشرة)، وتشكيل روابط تصالبية معها من جهةٍ أخرى (الآلية غير المباشرة)، يجعلهما أقل تأثراً بعملية انحلال البروتينات Proteolysis، مما يؤدي الى نقص تقويضهما، نقص تقويض الايلاستين والكولاجين مع احتمال زيادة التصنيع بسبب تراكمهما في النسيج الضام الرئوي^(18,19).

تكون هذه التأثيرات بدايةً عكوسة، لكن مع إزمان فرط سكر الدم تصبح غير عكوسة⁽¹⁸⁾.

يؤدي تراكم الكولاجين والايلاستين المزمن في الرئتين إلى قساوتهما Stiffness وبالتالي فقد خاصية الانكماش المرن Elastic Recoil، فقد المرونة الرئوية سينتج عنه أمران: الأول هو تحدد حركة الرئتين أثناء الشهيق والزفير وبالتالي حصر لكامل حجوم الرئة، والثاني هو حدوث انخماص في الطرق الهوائية الصغيرة أثناء الزفير⁽¹⁹⁾.

يُسبب تراكم الكولاجين والايلاستين المزمن في الغشاء القاعدي السنخي ثخانة جُدر الأَسناخ الرئوية وبالتالي نقص سعة الانتشار نتيجة زيادة طول مسافة الانتشار عبر الغشاء التنفسي، كما أن أحد أنماط الكولاجين، وهو الكولاجين IV، يدخل في تركيب الغشاء القاعدي للشعيرات الدموية، تُساهم تأثيرات AGES عليه في إنقاص سعة الانتشار أيضاً^(18,19).

يؤدي تراكم الكولاجين المزمن في عضلة الحجاب الحاجز أيضاً إلى تصلبه، ما يُعيق أخذ شهيق أعظمي وبالتالي يسبب المزيد من حصر حجوم الرئة⁽¹⁹⁾.

أظهرت إحدى الدراسات النسيجية المُجرأة على رئتي الفئران السكريين غير المعالَجين تأثيرات الغلظة اللانزيمية للبروتينات وكان أهمُّها⁽²⁰⁾:

- تراكم الكولاجين في كلِّ من النسيج الرئوي والحجاب الحاجز.
- نقص محتوى الأغشية الخلوية من الفوسفوليبيدات.
- تغيير شكل الخلايا السنخية الكبيرة (الخلايا الرئوية نمط II) حيث تزداد غزارة الشبكة البطانية الحبيبية وكُبيسات جهاز كولجي فيها.

2- اعتلال الأوعية الدقيقة السكري Diabetic Microangiopathy:

يحدث اعتلال الأوعية الرئوية الدقيقة عند المرضى السكريين نتيجة تضافر عدة عوامل يمكن تلخيصها على النحو التالي:

(أ) ارتفاع سكر الدم المزمن: يُسبب اعتلال أوعية دقيقة بخمسة آليات رئيسية هي⁽²¹⁻²³⁾:

- 1- تتشكل AGEs المسببة لأذية خلوية في البطانة الوعائية بآليات عديدة.
- 2- تتغير تعبيرية مستقبلات AGEs في بعض الخلايا مثل الخلايا البطانية الوعائية والبالعات، هذه المستقبلات تتفاعل بالبروتينات المقوية الالتهابية Pro-inflammatory Proteins والتي تزداد في حالات فرط سكر الدم.
- 3- زيادة استقلاب الجلوكوز عبر السبيل الكحولي Polyol Pathway وبالتالي تراكم السوربيتول، هذا السبيل يستنفذ ال NADPH مؤدياً لنقص الغلوتاتيون المُرجع الذي يلعب دوراً هاماً في إزالة الأنماط الأوكسجينية التفاعلية Reactive Oxygen Species (ROS)، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في الشدة التأكسدية.
- 4- تفعيل سبيل الهكسوزامين Hexosamine Pathway، ماينتج عنه حدوث تبدلات في وظيفة وإنتاج البروتينات حيث يزداد عامل النخر الورمي β (Tumor Necrosis Factor- β) ومثبط مفعّل البلازمينوجين I (Plasminogen Activator Inhibitor-I).
- 5- تفعيل السيوكينات داخل الخلوية خاصة البروتين كيناز C، ال PKC وبالتضافر مع AGEs يُحرّض البطانة لإفراز عامل نمو البطانة الوعائية Vascular Endothelial Growth Factor، والذي بدوره يُحرّض على تشكّل أوعية دموية جديدة (الأمر المُثبت في اعتلال الشبكية السكري والمقترح في الاعتلال الرئوي).

(ب) تفعيل جملة الرينين-أنجيوتنسين عند مرضى الداء السكري أيضاً يلعب دوراً هاماً في حدوث

اعتلال الأوعية الرئوية الدقيقة⁽²³⁾، سيما أن الرئتين تحويان الأنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين

وبالتالي فهما قادرتان على إنتاج الأنجيوتنسين II موضعياً، الأنجيوتنسين II له دور رئيس

في حدوث التليف الرئوي عند السكريين⁽²⁴⁾.

بالنتيجة: التهاب بطانة الأوعية، وزيادة الشدة التأكسدية، وزيادة القابلية للخثار، وتشكل الأوعية الجديدة، جميعها تسبب اضطراباً في تدفق الدم في الشعيرات الدموية الرئوية⁽²⁵⁾.

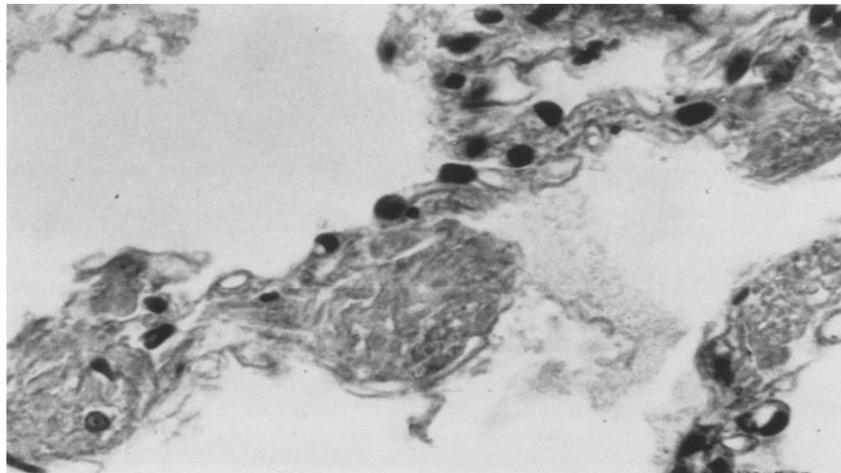
تم إثبات وجود اعتلال أوعية رئوية دقيقة عبر الدراسات النسيجية التي أجريت على جثث لمرضى سكريين، حيث وجدت مايلي^(25,26):

- زيادة ثخانة كل من الغشاء القاعدي الشعيري الدموي وجُدُر الأسناخ الرئوية.
- تنكس زجاجي وعائي.
- محو حاجزي شبيه بالنفخ الرئوي.
- حبيومات في جُدُر بعض الشُرينات.
- تليف عُقدي داخل الحاجز السنخي الشعيري (الشكل رقم 5).
- تليف البرانشيم الرئوي في الدراسات المُجراة على مرضى الداء السكري نمط 1.

قارنت إحدى الدراسات المُجراة على الجثث بين الرئتين عند المرضى المصابين بالداء السكري والرئتين عند الأشخاص الطبيعيين، فوجدت نوعاً من التليف العقيدي الخلالي لدى المرضى السكريين غير معروف سابقاً يُعتقد أنه نوعي للداء السكري⁽²⁷⁾.

ترتبط درجة ثخانة الغشاء القاعدي السنخي الشعيري بشكلٍ وثيق مع درجة ثخانة البطانة القاعدية في النبيبات الكلوية (درجة الثخانة المُقاسة عبر المجهر الالكتروني في كل من الرئة والكلية كانت بنفس المقدار)^(28,29).

الشكل (5) التليف العقيدي في الجدار السنخي⁽²⁵⁾



إضافةً إلى الدراسات النسيجية؛ تمّ تأكيد وجود اعتلال أوعية رئوية دقيقة أيضاً عبر دراسة شملت مرضى داء سكري من النمط 2 لديهم اعتلال وعائي أُجري لهم ومضان رئة باليود المشع 123 (MIBG Metaiodobenzylguanidine 123-¹²³I) المُعطى وريدياً لتقييم الوظيفة البطانية الشعيرية السنخية، اعتمد مبدأ هذه الدراسة قدرة الخلايا البطانية على قبط اليود المشع واستقلابه داخل النسيج الرئوي لاحتوائها على Na I Symporter وهو ناقل تبادلي يُدخل اليود ذو الشحنة السالبة بالمبادلة مع الصوديوم ذو الشحنة الموجبة (أُعطى المرضى يوديد البوتاسيوم KCl لمنع قبط اليود المشع من قِبَل الدرق)، كانت النتيجة تأخر التصفية الرئوية لليود المشع، الأمر الذي يعكس سوء الوظيفة البطانية الشعيرية السنخية عند المرضى السكريين⁽³⁰⁾.

تُسبب ثخانة الغشاء القاعدي الشعيري الرئوي نقصاً في سعة الانتشار عبر الغشاء التنفسي نتيجة زيادة طول مسافة الانتشار^(31,32).

يُسبب نقص تدفق الدم في الشعيرات الرئوية إعادة توزيع الدوران الرئوي خاصةً في المناطق ذات التهوية الجيدة والتي تصبح ناقصة التروية (لأنها الأكثر غزارة بالتروية وبالتالي الأكثر تأثراً باعتلال الأوعية الدقيقة)^(33,34).

3- الالتهاب الجهازى المزمن منخفض الدرجة Chronic Low Grade Systemic Inflammation:

يحدث الالتهاب الجهازى عند مرضى الداء السكرى نتيجةً تضافر عدة عوامل أهمها زيادة الشدة التأكسدية التي تسبب أكسدة البروتين الشحمى منخفض الكثافة LDL وتحويله إلى OX-LDL، تُعدّ أكسدة LDL هي المحفّز الرئيس لبدء الحدیثة الالتهابية عند السكریین

Trigger of Inflammation elevated in Diabetics (22,35)، حيث أن تشكيل OX-LDL

ينتج عنه زيادة تعبيرية البطانة الوعائية للعديد من السيتوكينات وجزيئات الالتصاق مثل

ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) و VCAM-1 (Vascular Cell

Adhesion Molecule-1)، ما يؤدي إلى جذب الوحيدات واللمفاويات التائية واندخالها

ضمن المسافة تحت البطانة، تتحول الوحيدات في المسافة تحت البطانة إلى بالعات، ثم

ترتبط OX-LDL بسطح هذه البالعات عبر مستقبلات خاصة ليتم إدخالها إلى البالعات،

وبعد تراكمها بكميات كبيرة فيها تتحول البالعات إلى ما يُعرف بالخلايا الرغوية Foam Cells

التي تقوم بدورها وبالاشتراك مع اللمفاويات التائية بإفراز العديد من السيتوكينات وعوامل النمو

مثل IL-1 و IL-3 و IL-6 و IL-18 و TNF وعامل نمو مولدات الليف

Fibroblast Growth Factor (FGF) وغيرها.

تؤدي هذه المواد لإحداث استجابة التهابية في الجدار الوعائي إضافةً إلى تحريض تكاثر الخلايا

العضلية الملساء فيه (35,36).

كما أن البالعات تُطلق مقادير كبيرة من الأنماط الأوكسجينية الفعالة ROS و أكسيد النيتريك

(NO) Nitric Oxide والذي يتمّ تصنيعه عبر Nitric Oxide Synthase (NOS).

تُفرز الرئة ثلاثة أنماط من NOS وهي:

- Neuron NOS العصبي
- Endothelial NOS البطاني
- Inducible NOS المُحرّض

يتمّ إنتاج مقادير كبيرة من NO عبر I-NOS المزدادة تراكيزه عند السكريين بفعل تحريض السيتوكينات المُقوية الالتهابية.

على الرغم من أن NO يمتلك خصائص موسعة للأوعية الرئوية ومضادة للأكسدة، إلا أن

زيادة تراكيزه عند السكريين ارتبطت بتدني وظائف الرئة لديهم، والسبب يعود إلى استقلابه

إلى أنماط نتروجينية تفاعلية Reactive Nitrogen Species (RNS) مثل

Peroxynitrite و Nitrogen Dioxide (NO₂) ، RNS يلعب دوراً هاماً في إحداث أذية

رئوية عبر تحريض التهاب الطرق الهوائية^(37,38).

وجدت إحدى الدراسات المُجرّاة على الفئران المُحدّث لديهم داء سكري بالستريبتوزوسين

STZ induced DM أن إعطاء الديكساميتازون أدى إلى تحسّن التبدلات النسيجية

الرئوية الحادثة لديهم بسبب الداء السكري عبر الاستفادة من خواص الديكساميتازون المضادة للالتهاب⁽³⁹⁾.

مؤخراً تمّ اعتبار E-NOS أحد مُشعرات تقييم سوء وظيفة البطانة الوعائية الناتج عن ارتفاع

سكر الدم المُحدّث بالستريبتوزوسين عند الفئران⁽⁴⁰⁾.

بالمحصلة زيادة الاستجابة الالتهابية عند مرضى الداء السكري سينتج عنها تدنٍ في وظائف الرئة بآليتين⁽⁴¹⁾:

1- سوء وظيفة البطانة السنخية الشعيرية (نتيجةً لالتهاب البطانة الوعائية) وبالتالي اضطراب التبادل الغازي عبر الغشاء التنفسي.

2- كما أنها قد تساهم وبشكلٍ مستقلٍ في انسداد الطرق الهوائية (نتيجةً لزيادة NO) بطريقةٍ مماثلة لالتهاب الطرق الهوائية المحيطية الذي يسبب انسداد تدفق الهواء لدى الربويين.

يُعدّ الالتهاب الجهازى المزمن منخفض الدرجة أحد الآليات المُفسّرة لزيادة تواتر الانتانات الرئوية عند مرضى الداء السكري وذلك بسبب اضطراب آليات الدفاع تُجاه مُختلف المحرّضات سواء التدخين أو الجراثيم وغيرها⁽⁴¹⁾.

أكدت العديد من الدراسات وجود ارتفاع في المُشعرات الالتهابية سواء CRP، hs CRP أو Fibrinogen عند مرضى الداء السكري الذين لديهم تدنٍ في وظائف الرئة⁽⁴²⁻⁴⁵⁾، في حين لم تجد دراساتٌ أخرى علاقةً بين الالتهاب الجهازى المزمن وتدني وظائف الرئة عند السكريين^(46,47).

إذاً يُعدّ الالتهاب الجهازى المزمن منخفض الدرجة عند السكريين أحد الآليات المحتملة لإحداث تدنٍ في وظائف الرئة لديهم إلا أنه لايفسر لوحده هذا التدني.

4- اعتلال الأعصاب الذاتية السكري Diabetic Autonomic Neuropathy

يحدث اعتلال الأعصاب الذاتية السكري نتيجة تضافر عدة عوامل أهمها⁽⁴⁸⁾:

- أ- نقص تروية الأعصاب التالٍ لاعتلال الأوعية الدقيقة السكري.
- ب- تراكم السوربيتول نتيجة زيادة استقلاب الجلوكوز عبر السبيل الكحولي.
- ت- اضطراب سبيل استقلاب المايوأيونزيتول.

يتظاهر اعتلال الأعصاب الذاتية السكري بأعراض تطل كافة أجهزة الجسم فيُبدى تظاهرات⁽⁴⁸⁾:

- هضمية كعسرة البلع، وثقل المعدة التالٍ لتناول الطعام، والامساك، والاسهال الليلي.
- قلبية كالغشي، والدوار عند الوقوف، وتسرع القلب على الراحة، واحتشاء القلب الصامت.
- استقلابية كنقص التعرق، ونقص سكر الدم اللاعرضي.
- بولية كالعنانة والقذف الراجع عند الذكور، وجفاف المهبل عند الاناث، وتعدد البيلات، وعدم استمساك البول.
- عينية حيث يضطرب منعكس الحدقة وتتشوش الرؤية خاصة أثناء الليل.

إضافةً إلى تظاهراته السابقة؛ يؤثر اعتلال الأعصاب الذاتية السكري أيضاً على الجهاز التنفسي عبر الآليات التالية:

1- اعتلال الألياف العصبية نظيرة الودية ذات المنشأ المُبهمي⁽⁴⁹⁾، ماينتج عنه:

أ) نقص المقوية المُحرّكة القصبية الكولينرجية Cholinergic Bronchomotor Tone، الأمر الذي تمّ إثباته عبر ملاحظة نقص الاستجابة المُقبضة القصبية Bronchoconstrictory Response سواء التالية لفرط التهوية عند التعرض للهواء البارد أو التالية لإعطاء الميثاكوлин Methacoline وهو مشابه كولينرجي يُعطى إنشاقاً⁽⁵⁰⁾.

ب) ضعف الاستجابة المركزية لنقص الأوكسجة وذلك بسبب اضطراب النقل العصبي الواصل إلى جذع الدماغ عبر ألياف العصب المبهم الصادرة عن المستقبلات الكيميائية المحيطية⁽⁵¹⁾، في حين تبقى الاستجابة المركزية لفرط الكريمة طبيعية في معظم

الأحيان، والسبب في ذلك يعود إلى سهولة عبور CO₂ إلى السائل الدماغي الشوكي لأنه أكثر ذوباناً بسوائل الجسم بنحو 20 مرة مقارنةً ب O₂(52).

يُعدّ ضعف الاستجابة المركزية لنقص الأكسجة أحد الآليات المُفسِّرة للزلة التنفسية الناتجة عن الزيادة الشديدة في مُعدّل التهوية الرئوية أثناء بذل جهد رياضي من قِبَل المرضى السكريين(51)، كما أنه يُعدّ أحد الآليات المُفسِّرة لزيادة تواتر اضطرابات النوم مثل متلازمة انقطاع النَّفَس المركزية Central Sleep Apnea والتنفس الدوري Periodic Breathing عند المرضى السكريين.(53)

2- اعتلال الألياف العصبية الودية، ماينتج عنه نقص المقوية المُحرِّكة القصبية الأدرنجية

Adrenergic Bronchomotor Tone، الأمر الذي تمّ إثباته عبر ملاحظة نقص

الاستجابة الموسَّعة القصبية Bronchodilator Response التالية لإعطاء الأتروبين

Atropin وهو مضاد كولينرجي يُعطى انشاقاً(49,50).

تمّ تأكيد اضطراب التعصيب القصي الأدرنجي عند المرضى السكريين في دراسة شملت

مرضى داء سكري من النمط 1 أُجري لهم ومضان رئة باليود المشع 123

(¹²³I-MIBG)، حيث أُعطي اليود المشع انشاقاً عبر جهاز ارذاذ، يترسّب اليود المُستنشق

في الطرق الهوائية حيث يتمّ قبضه من قِبَل الجهاز العصبي القصي الودي بنفس

آلية قبض الأدرينالين وارتباطه النوعي بمستقبلاته، أظهرت الدراسة أن مرضى الداء السكري

المصابين باعتلال الأعصاب الذاتية كان لديهم نقص في قبض الرئة لل ¹²³I-MIBG مع

زيادة في سرعة تصفيته بشكلٍ يتناسب مع شدة الاعتلال العصبي الذاتي الموجود لديهم،

يعكس كلُّ من نقص قبض اليود وزيادة سرعة تصفيته نقص السعة التخزينية

Storage Capacity للجهاز العصبي القصي الودي(54).

يُعدُّ اعتلال الألياف العصبية الودية أحدَ الآليات المُفسِّرة لزيادة تواتر الانتانات الرئوية عند

مرضى الداء السكري وذلك بسبب اضطراب التصفية المخاطية الهدبية لديهم⁽⁴⁹⁾.

3- اعتلال الألياف العصبية المُعَصَّبَة للعضلات التنفسية، ماينتج عنه نقص قوة هذه

العضلات سيما أثناء بذل جهد ما كما في حالة ممارسة التمارين الرياضية^(55,56).

إحدى الدراسات النسيجية المُجرّاة على رئتي الفئران المُحدث لديهم داء سكري

بالستريبتوزوسين أظهرت ضموراً في المحاور العصبية وفقداً للألياف المغمدة بالنخاعين في

العصب الحجابي⁽⁵⁷⁾.

يُسبِّب نقص قوة العضلات التنفسية التالٍ لاعتلال الأعصاب الذاتية عند المرضى السكريين

حصراً لحجوم الرئتين لديهم خاصةً أثناء الشهيق^(55,56).

يُعدّ نقص قوة العضلات التنفسية الشهيقية عاملاً مُنذراً لحدوث قصور القلب عند

المرضى السكريين⁽⁵⁸⁾.

5- مقاومة الأنسولين عند مرضى الداء السكري نمط 2 Insulin Resistance in

:DM2

في الحالات الفيزيولوجية الطبيعية؛ يتم تنظيم مُعدّل دخول الجلوكوز إلى الدوران وخروجه من الدوران إلى الأنسجة المحيطية عبر الأنسولين، والهرمونات المعاكسة Counterregulatory Hormones (الجلوكاغون والأدرينالين)، بذلك يتم الحفاظ على مستويات جلوكوز دم طبيعية في مُختلف الحالات (بعد تناول وجبة طعامية مقابل الصيام، أثناء الجهد مقابل الراحة).

يعتمد قيام الأنسولين بتنظيم مستويات الجلوكوز على إفرازه السوي من خلايا بيتا البنكرياسية، وكذلك على حساسية مستقبلاته النسيجية الطبيعية.

مقاومة الأنسولين - وتُعرّف بأنها عدم قدرة الأنسولين على إحداث تأثيراته الحيوية بتراكيظه الفيزيولوجية - هي السمة الرئيسية للداء السكري نمط 2، تؤدي مقاومة الأنسولين بشكلٍ أساسي إلى زيادة إفراز الأنسولين وذلك في محاولة من الخلايا بيتا للحفاظ على مستويات طبيعية من جلوكوز الدم، ومع مرور الوقت تستنفذ الحاجة المستمرة والمتزايدة للأنسولين قدرة خلايا بيتا فتصاب بالقصور، مقاومة الأنسولين وعيب إفرازه يقودان إلى تطور الداء السكري نمط 2.

تؤدي مقاومة الأنسولين إلى زيادة الانتاج الكبدي للجلوكوز، وزيادة انحلال النسيج الشحمية، ونقص استهلاك الجلوكوز محيطياً سيما في العضلات الهيكلية⁽⁵⁹⁾.

تأثيرات المقاومة للأنسولين ليست محصورة بالنسج المعتمدة على الأنسولين في استقلاب الجلوكوز كالعضلات والكبد والنسج الشحمية، إنما أيضاً قد تطل الرئة بعدة آليات مرضية هي:

1- قد تُحرّض سوء وظيفة العضلات الهيكلية بما فيها العضلات التنفسية، عبر نقص قبض الجلوكوز من قبل هذه العضلات ونقص أكسدة الحموض الدسمة وتوضع الدسم الشاذ فيها، مما يؤدي إلى اضطراب إنتاج ال ATP الميتوكوندري وبالتالي نقص القوة العضلية⁽⁶⁰⁾، (إذاً ضعف العضلات التنفسية عند السكريين ينتج عن كلٍ من اعتلال الأعصاب الذاتية والمقاومة للأنسولين).

تمّ تأكيد نقص قوة العضلات التنفسية في عدة دراسات:

أ) أُجريت دراسة سعودية على مرضى سكريين ليس لديهم اعتلال كلية أو شبكية أو أعصاب، في هذه الدراسة تمّ قياس التهوية الطوعية القصوى (MVV)⁽⁶²⁾. (تُعرّف MVV بأنها حجم الهواء الذي يمكن استنشاقه أو زفره أثناء التنفس لمدة 15 ثانية يتمّ خلالها التنفس أعمق مايمكن وأسرع مايمكن، يمكن قياسها عبر بعض أنواع السبيرومتر وهي تُعدّ من أبسط المُشعرات المستخدمة لتقييم تحمّل العضلات التنفسية⁽⁶¹⁾).

خُصّصت الدراسة إلى أن قيم MVV عند المرضى السكريين كانت أقل بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين (مجموعة الشاهد) في كلا الطورين الشهيق والذفير وبفارق ذو قيمة هامة إحصائياً، من الملفت للانتباه في هذه الدراسة وجود مرضى داء سكري نمط 1 كانت قيم MVV لديهم متدنية أيضاً⁽⁶²⁾.

شملت دراسات أخرى مرضى داء سكري من النمط 2، تمّ فيها أيضاً استخدام MVV لتقييم قوة العضلات التنفسية، وكانت نتائجها مماثلة للدراسة السعودية، إلا أن هذه الدراسات لم تستثن المرضى السكريين المصابين باختلاطات سواء وعائية أو عصبية، وبالتالي لايمكن تحديد سبب ضعف العضلات التنفسية فيها بدقة^(63,64).

ب) أُجريت دراسة برازيلية على مرضى سكريين معظمهم من النمط 2 ليس لديهم أمراض قلبية وعائية أو اعتلال أعصاب ذاتية، في هذه الدراسة تمّ إجراء اختبار الجهد القلبي الرئوي وأثناءه تمّ قياس مقدار الأكسجين المُستهلك VO₂ ومقدار ثاني أكسيد الكربون المطروح VCO₂ من قبل المريض، خُصّصت الدراسة إلى أن قيمة VO₂ عند المرضى السكريين كانت أقل بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين (مجموعة الشاهد) وبفارق هام إحصائياً، في حين لم تُبدِ قيم VCO₂ أي اختلاف، والسبب في ذلك يعود إلى سهولة عبور CO₂ إلى السائل الدماغي الشوكي لأنه أكثر ذوباناً بسوائل الجسم بنحو 20 مرة مقارنةً ب O₂⁽⁶⁵⁾.

ت) شملت دراسة Strong Heart Study مرضى لديهم داء سكري نمط 2 و/أو متلازمة استقلابية، تم في هذه الدراسة حساب مقاومة الأنسولين حسب المعادلة:

$$(Fasting\ insulin\ in\ mU/mL \times fasting\ glucose\ in\ mg/dL)/405$$

كانت نتيجة الدراسة أن تدني وظائف الرئة يزداد مع زيادة مقاومة الأنسولين،

وفسرت ذلك بزيادة ضعف العضلات التنفسية⁽⁴⁴⁾.

يُسبب نقص قوة العضلات التنفسية التال لمقاومة الأنسولين عند المرضى السكريين حصراً

لحجوم الرئتين لديهم خاصة أثناء الشهيق⁽⁶²⁾.

2- قد تؤدي مقاومة الأنسولين إلى إحداث تبدلات في بروتينات السورفاكتانت على صعيد كل

من بنيتها وتراكيزها، هذه التبدلات تشمل بشكل خاص النمطين A و D، فقد وجد أن

التراكيز المصلية للنمط A تكون مرتفعة في حالات المقاومة للأنسولين في حين تنخفض

مستويات النمط D لديهم^(66,67).

تُقرّر بروتينات السورفاكتانت في الحالات الطبيعية من الأسناخ إلى السرير الوعائي الرئوي

بتراكيز منخفضة، وعلى الرغم من أن آلية وصولها إلى الأوعية ماتزال غير مفهومة بعد؛ إلا

أن وجود البروتين A المصلي بتراكيز عالية لا يمكن تفسيره إلا بكلا الاحتمالين التاليين⁽⁶⁶⁾:

أ- حدوث تسريب إلى السرير الوعائي ناتج عن الحالات المؤدية لالتهاب رئوي و/أو أذية

الحاجز السنخي الشعيري.

بقيت تراكيز البروتين A منخفضة رغم عودة قيم CRP للطبيعي، ما يعني أن الالتهاب

الجهازي المزمن عند السكريين لا يرتبط بشكل نوعي بارتفاع البروتين A.

ب- تحريض إفراز البروتين A من الخلايا الرئوية II فالأنسولين له مستقبلات على أسطح

هذه الخلايا في رئتي الأرانب، الأمر المُحتمل وجوده عند الإنسان أيضاً.

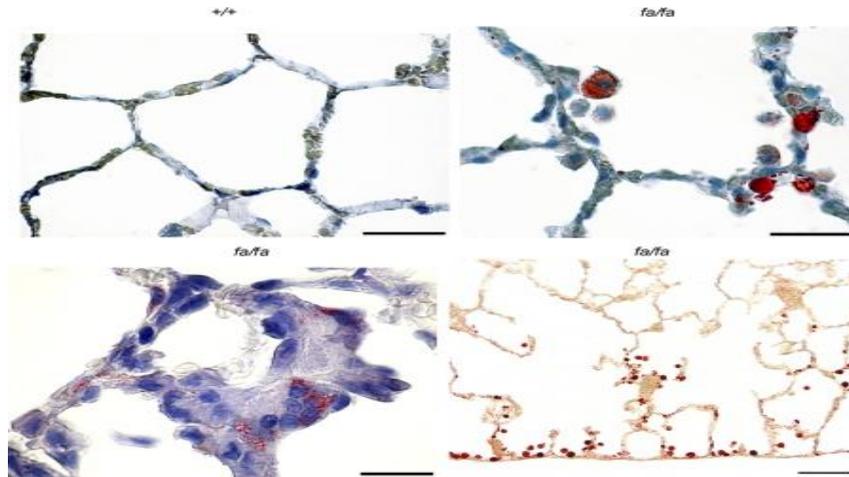
يُعتقد أن انخفاض مستويات البروتين D ناتجٌ عن زيادة فعالية أنزيم الأنسولين بمقدار 14.5 ضعف عند السكريين وهو مسؤول عن تقويض عدة ببتيدات كالأنسولين و IGF1 والبروتين D⁽⁶⁷⁾.

يُعدّ نقص مستويات بروتينات السورفاكتانت (داخل الأسناخ) أحد الآليات المُفسّرة لزيادة تواتر الانتانات الرئوية عند مرضى الداء السكري وذلك بسبب اضطراب آليات التعرف على العوامل الممرضة^(66,67).

3- قد تؤدي مقاومة الأنسولين إلى توضع الدسم الشاذ في الرئتين، الأمر الذي تمّ تأكيده في الدراسات النسيجية المُجرّاة على الفئران، حيث لوحظ تجمع قطيرات شحمية في كل من الخلال السنخي ومولدات الليف الشحمية وبالبعات خاصة في المناطق تحت الجنبية (الشكل 9)، وأن الشحوم الثلاثية المترسبة في النسيج كانت مرتفعة ليس فقط في الكبد إنما أيضاً في الرئة.

يُسبّب توضع الدسم في البرانشيم الرئوي نقصَ المرونة الرئوية وبالتالي حصر حجوم الرئة⁽⁶⁸⁾.

الشكل (6) توضع الدسم الشاذ في رئتي الفئران السكريين، المقطع العلوي الأيسر يُبدي الشكل الطبيعي للأسناخ، بقية المقاطع تُظهر ترسب الدسم⁽⁶⁸⁾.



6- دور هرمون الليبتين The Role of Leptin:

الليبتين هو هرمون مؤلف من 167 حمض أميني يتم إفرازه بشكل رئيس من خلايا النسيج الشحمي، ليجول في الدوران ثم يذهب إلى الجملة العصبية المركزية حيث يرتبط بمستقبلاته النوعية المتوضعة في كافة أنحاء الدماغ (الوطاء، المهاد، قشر الدماغ، بطانة الأوعية الدماغية، وغيرها).

يمتلك الليبتين وظائف حيوية متعددة منها مساهمته في إنقاص الوزن عبر تثبيط الشهية وطائياً وزيادة صرف الطاقة وتوليد الحرارة، كما أنه يساهم في استقلاب الجلوكوز، وتشكيل كتلة العظم، والنضج الجنسي الطبيعي والإنجاب⁽⁶⁹⁾.

قد تكون مستويات الليبتين عند السكريين مرتفعة لسببين⁽⁶⁹⁾:

الأول ارتباط مستويات الليبتين إيجاباً مع كمية النسيج الشحمي، لذلك تكون مستوياته أعلى عند البدنين، وباعتبار أن نسبة كبيرة من مرضى الداء السكري نمط 2 لديهم بدانة مركزية لذا تكون مستويات الليبتين مرتفعة لديهم.

الثاني أن مستويات الليبتين تزداد في الحالات الالتهابية، والداء السكري كما أسلفنا يمثل حالة التهابية جهازية مزمنة.

ربطت العديد من الدراسات بين ارتفاع مستويات الليبتين وسوء الوظيفة التنفسية، حيث وجدت أن

1- يرافق ارتفاعه تدنٍ في قيم وظائف الرئة سيما FEV1⁽⁷⁰⁾.

2- يلعب الليبتين دوراً رئيسياً في حدوث بعض الأمراض الرئوية كإنقطاع النَّفس أثناء النوم والداء الرئوي الساد المزمن والربو وسرطان الرئة⁽⁷¹⁾،

3- يرافق ارتفاع الليبتين ضعف الاستجابة المركزية لفرط الكريمة⁽⁷²⁾.

4- قد يكون الليبتين مسؤول عن فرط التهوية الحاد عند مرضى الحمض الخلوني السكري، ارتفاعه ناجم عن ارتفاع هرمون Cholecystinin المعوي المُحرِّض لإفرازه⁽⁷³⁾.

آلية تأثيرات الليبتين عند ارتفاعه على الجهاز التنفسي غير مفهومة تماماً، لكن يُعتقد أنها ترتبط بمستقبلات الليبتين الموجودة على النورونات التنفسية في جذع الدماغ^(72,73).

الدراسة العملية

أولاً: أهداف البحث:

- 1- قياس وظائف الرئة لدى عينة من المرضى المصابين بالداء السكري.
- 2- دراسة تأثير كل من مدة ودرجة ضبط الداء السكري على وظائف الرئة.
- 3- تقييم بعض الآليات المتهمة في إحداث تدني في وظائف الرئة.
- 4- مقارنة نتائج هذه الدراسة مع الدراسات العالمية.

ثانياً: المواد والطرائق:

نمط الدراسة: دراسة مقطعية عرضية pilot-study.

مكان الدراسة: مشفى الأسد والموساة الجامعيان في دمشق.

مدة الدراسة وزمانها: سنة واحدة (من تشرين الأول 2013 حتى تشرين الثاني 2014).

عينة الدراسة: تم اختيار العينة من المرضى المصابين بالداء السكري الذين راجعو مشفى الأسد والموساة الجامعيين، سواء المراجعين للعيادة الغذائية أو المقبولين في شعبة أمراض الغدد، ممن وافقوا على الاشتراك في الدراسة.

معايير الاشتمال: مرضى الداء السكري نمط 1 ونمط 2 من الجنسين بعمر 18-75 سنة.

معايير الاستبعاد:

- 1) المدخنون سواء حالياً أو سابقاً.
- 2) النساء الحوامل.
- 3) مشعر كتلة الجسم $Body\ Mass\ Index \leq 35$ كغ/م².
- 4) العمّال الذين يعملون في مجال الاسمنت، الطحين، القطن.
- 5) تشخيص سابق لأمراض رئوية (ربو، التهاب قصبات مزمن، داء رئوي ساد مزمن، تدرن، توسع قصبي...) أو تناول أدوية في هذا السياق (ستيروئيدات انشاقية، مضادات الكولين مثل Ipratropium bromide، مشابهات بيتا مثل Albuterol).
- 6) تشخيص سابق لأمراض غرائية مثل الداء الرثياني، الذئبة الحمامية الجهازية، صلابة الجلد، الداء الليفي الكيسي، وغيرها.
- 7) تشخيص سابق لأمراض عضلية عصبية كالوهن العضلي الوخيم ومتلازمة غيلان باريه.
- 8) مرضى الخباثات لاحتمال وجود نقائل رئوية.

9) تشوهات جدار الصدر أو العمود الفقري كالصدر القمعي، صدر الحمام، الجنف.

10) قصور القلب.

11) جراحة صدرية أو رئوية أو قلبية أو بطنية سابقة.

مراحل العمل: تمّت مقابلة جميع المرضى المشاركين في الدراسة وأُخِذت منهم موافقة مستنيرة.

تمّ تسجيل المعلومات التالية لكل مريض: الاسم، الجنس، العمر، نمط الداء السكري، مدة الإصابة بالداء السكري، العلاج الحالي للداء السكري.

✓ أُعْتَبِرَ أن المريض لديه داء سكري عند وجود أي من المعايير التالية^(1,43):

سكر دم صيامي $FBG \leq 126$ ملغ/دل أو خضاب سكري $HbA1c \leq 6.5\%$.

استخدام حالي لخافضات سكر دم فموية أو أنسولين.

✓ أُعْتَبِرَ أن المريض لديه داء سكري نمط 1 في حال: علاجه بالأنسولين فور التشخيص،

المريض نحيل مع عدم وجود علامات مقاومة على الأنسولين كالشواك الأسود.

في حين أُعْتَبِرَ أن لديه داء سكري نمط 2 في حال: مُعالج حالياً بخافضات سكر فموية، المريض بدين، لديه علامات المقاومة للأنسولين.

من الجدير بالذكر أن ماسبق يُوجّه نحو نمط الداء السكري إلا أنه لا يميّز تماماً بين النمطين⁽⁴⁾.

ثم أُجْرِي فحص سريري للمرضى شمل مايلي:

1- قياس الطول (سم) والوزن (كغ) لكل مريض وذلك أثناء ارتدائه ملابس خفيفة وبدون

حذاء، وحساب مشعر كتلة الجسم (BMI) Body Mass Index بتقسيم الوزن مُقدَّراً بالكيلوغرام على مربع الطول مُقدَّراً بالمتر.

2- تحرّي وجود اعتلال أعصاب ذاتية عبر قياس كل من النبض والضغط الشرياني

بوضعيتي الاضطجاع والوقوف، يُعدّ المريض لديه اعتلال عصبي ذاتي في حال تواجد

أحد مايلي: نبض القلب على الراحة ≤ 100 نبضة/دقيقة، تغيّر النبض بين وضعيتي

الاضطجاع والوقوف > 10 نبضات/دقيقة، هبوط الضغط بعد ثلاث دقائق من الوقوف

< 20 ملم زئبق مقارنة بالضغط أثناء الاضطجاع^(4,55).

تمّ بعد ذلك أخذ عينات دم وريدية، بعد صيام 8 ساعات، وأُجري عليها التحاليل الدموية التالية: سكر الدم الصيامي (FBG) Fasting Blood Glucose، كرياتينين المصل Cr، البروتين الارتكاسي C (CRP)، أُجريت هذه التحاليل في مخبر مشفى الأسد الجامعي باستخدام كيت (Hitachi) المُصنَّع في شركة (Roche)، في حين أُجريت في مخبر مشفى المواساة الجامعي باستخدام كيت (Respons) المُصنَّع في شركة (Olympus)، تمّ سحب عينة FBG وريدية يومياً وحساب متوسط قيمها بالنسبة للمرضى المقبولين في شعبة أمراض الغدد.

أُعتبر CRP طبيعياً في حال كان ≥ 3 ملغ/ل، تُشير القيم التي تتراوح بين 4-9 ملغ/ل لالتهاب مزمن منخفض الدرجة، في حين قيمه ≤ 10 ملغ/ل تُشير لوجود التهاب حاد⁽⁴³⁾.

إضافةً إلى التحاليل السابقة، تمّ معايرة الخضاب السكري (HbA1c) Hemoglobin A1c باستخدام كيت Nyocard في كلا المشفيين (تمّ معايرة كل من FBG و HbA1c لمعرفة درجة ضبط الداء السكري).

كما تمّ أخذ عينة بول عشوائية وأُجري عليها معايرة الألبومين/الكرياتينين Alb/Cr عند المرضى غير المُشخَّص لديهم اعتلال كلية سكري سابقاً، مع فحص بول وراسب لنفي وجود انتان بولي، أُعتبر لدى المريض إصابة كلوية بوجود نسبة $\text{Alb/Cr} \leq 30$ ملغ/غ، بعض المرضى الذين تبين لديهم وجود انتان بولي تمّ إجراء نسبة Alb/Cr في عينة بول عشوائية بعد شفائهم من الانتان.

تمّ إجراء تنظير قعر عين للمرضى من قبل طبيب العينية، واعتُبر لدى المريض إصابة عينية بوجود أي درجة من اعتلال الشبكية السكري (منمّية كانت أو غير منمّية).

أُعتبر المريض لديه اعتلال أوعية دقيقة في حال وجود اعتلال كلية و/أو اعتلال شبكية لديه.

تمّ إجراء اختبار وظائف الرئة من قبل الباحث أو ممرضة متدربة لجميع المرضى عبر جهاز السبيرومتر نموذج Cosmed (الصورة 1)، حيث تمّ قياس كلاً من السعة الحيوية القصوى FVC والحجم الزفيرى الأقصى في الثانية الأولى FEV1 والحجم الزفيرى الأقصى في الثانية الأولى نسبةً للسعة الحيوية القصوى FEV1/FVC% والجريان الزفيرى الأقصى FEF25-75 مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول (المحسوبة في برنامج جهاز وظائف الرئة).

الصورة (1) جهاز قياس وظائف الرئة (السيرومتر)



طريقة إجراء اختبار وظائف الرئة والتي أُتبعَت في هذه الدراسة:

شروط إجراء الاختبار:

- 1- غياب انتان رئوي جرثومي حالي.
- 2- غياب ألم بطني أو صدري حالي لأي سبب كان.
- 3- غياب ألم وجهي أو فموي حالي لأي سبب كان.
- 4- عدم تناول الكحول لمدة 4 ساعات على الأقل قبل الاختبار.
- 5- تجنب التمارين المجهدة بحدود 30 دقيقة قبل الاختبار.
- 6- تجنب الملابس الضيقة على الصدر أو البطن.
- 7- تجنب تناول وجبة كبيرة بحدود ساعتين قبل الاختبار.

طريقة إجراء الاختبار:

- 1- يُجرى الاختبار بين الساعة العاشرة صباحاً والثانية ظهراً (10 AM - 2 PM) لتفادي التبدلات النهارية.
- 2- يجب أن يكون المريض جالساً وعلى كرسي له ذراعين وليس له عجلات.
- 3- يأخذ شهيقاً أعظماً بأقصى مايمكن ثم يضع فمه بحيث تحيط شفثيه بشكل كامل بالقطعة الكرتونية ثم يزفر أقوى مايمكن، أسرع مايمكن، وأطول مايمكن.
- 4- يجب إجراء الاختبار ثلاث مرات على الأقل وأخذ الاختبار ذو النتائج الأفضل.

معايير القبول بالاختبار:

- بداية جيدة للزفير (بذل جهد أعظمي، ولا تردد أثناء الزفير).
- مدة الاختبار جيدة (لا تقل عن 6 ثواني).
- لاسعال أو سد للسان المزمار أثناء الاختبار سيما أثناء أول ثانية.
- عدم وجود تسريب أي نفخ خارج القطعة الكرتونية.
- عدم سدّ القطعة الكرتونية بلسان المريض.

إذا لم تتحقق الشروط السابقة يستمر المريض بالمحاولة، وإذا لم تتحقق المعايير بعد 8 محاولات يوقف الاختبار وتؤخذ أفضل محاولة^(13,14).

قراءة اختبار وظائف الرئة:

تُقرأ وظائف الرئة حسب تسلسل الخطوات التالية⁽¹⁴⁾:

الخطوة الأولى: قراءة نسبة FEV1/FVC: النسبة الطبيعية $\leq 70\%$

في الداء الرئوي الساد تنخفض النسبة لأقل من 70%

أما في الداء الرئوي الحاصر تكون النسبة غالباً مرتفعة وأحياناً طبيعية.

الخطوة الثانية: في حال كانت نسبة FEV1/FVC أقل من 70% فهي مشخصة لوجود داء رئوي ساد، حينها نقرأ قيمة FEV1% لتحديد شدة الانسداد.

الخطوة الثالثة: في حال كانت نسبة FEV1/FVC طبيعية أو مرتفعة فهذا يتماشى مع وجود أحد احتمالين، إما وظائف رئة طبيعية، أو يوجد داء رئوي حاصر.

للتمييز بينهما نقوم بقراءة قيمة FVC%: النسبة الطبيعية $\leq 80\%$.

إذا كانت $\leq 80\%$: وظائف الرئة طبيعية.

إذا كانت أقل من 80% : يوجد داء رئوي حاصر، حينها نقرأ قيمة FEV1% لتحديد شدة الآفة.

الخطوة الرابعة: قراءة قيمة FEV1% لتحديد شدة الداء الرئوي سواء الساد أو الحاصر (الجدول 1).

الجدول (1) قيم FEV1 لتحديد شدة الداء الرئوي⁽¹⁴⁾

درجة الشدة	قيمة %FEV1
خفيف	$\leq 70\%$
متوسط	60-69%
متوسط لشديد	50-59%
شديد	35-49%
شديد جداً	$> 35\%$

الخطوة الأخيرة: قراءة قيمة FEV1-25-75%: النسبة الطبيعية $\leq 65\%$ ، انخفاضها يتماشى مع وجود داء رئوي ساد في الطرق الهوائية الصغيرة (القصبات التنفسية).

أستخدم برنامج SPSS الإصدار 18 لإنجاز الدراسة الإحصائية، تمت دراسة الفروق المعنوية بين المتغيرات باستخدام كل من اختبار Independent t-test (عند دراسة العلاقة بين متغيرين فقط) واختبار One-way ANOVA (عند دراسة العلاقة بين أكثر من متغيرين)، ولدراسة العلاقة بين المُشعرات الرئوية وبقية المتغيرات تم استخدام اختبَار Pearson Correlation و Partial Correlation للمتغيرات ذات التوزيع الطبيعي و Mann Whitney U للمتغيرات ذات التوزيع غير الطبيعي، وذلك على مستوى الدلالة الإحصائية $(P\text{-value}) \geq 0.05$.

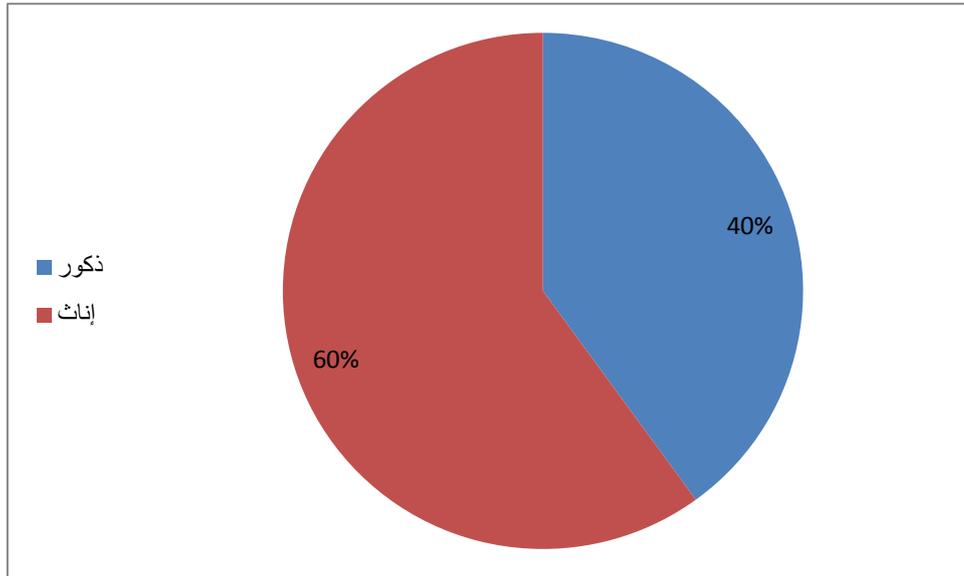
ثالثاً: الدراسة الإحصائية:

1- وصف العينة:

بعد الأخذ بعين الاعتبار كافة معايير الاستبعاد سابقة الذكر؛ شملت عينة الدراسة 152 مريضاً أُسْتُبْعِد منهم أيضاً 12 مريضاً نتيجةً لوجود تدني شديد في وظائف الرئة لديهم بسبب إجراء الاختبار بشكلٍ غير صحيح بعد عدة محاولات.

شملت عينة الدراسة أخيراً 140 مريضاً، توزعوا تبعاً للجنس إلى 56 ذكراً (40% من إجمالي العينة) و 84 أنثى (60% من إجمالي العينة)، كما يوضّحه الشكل (7):

الشكل (7) توزع عينة الدراسة تبعاً للجنس



بلغ متوسط أعمار عينة الدراسة 13.47 ± 52.71 سنة ، متوسط أطوالهم 8.76 ± 162.68 سم، متوسط BMI لديهم 4 ± 26.92 كغ/م²، متوسط مدة الداء السكري 4.33 ± 4.93 سنة. يوضّح الجدول (2) مواصفات عينة الدراسة من حيث المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحدّين الأدنى والأعلى لقيم كلٍ من العمر والطول و BMI ومدة الداء السكري.

الجدول (2) مواصفات عينة الدراسة من حيث العمر والطول و BMI ومدة تشخيص DM

مدة DM بالسنوات	BMI	الطول	العمر	
140	140	140	140	العدد
4.9351	26.9279	162.6857	52.71	المتوسط
4.33779	4.02026	8.76396	13.475	الانحراف المعياري
.08	16.00	143.00	18	أدنى قيمة
20.00	34.50	185.00	75	أعلى قيمة

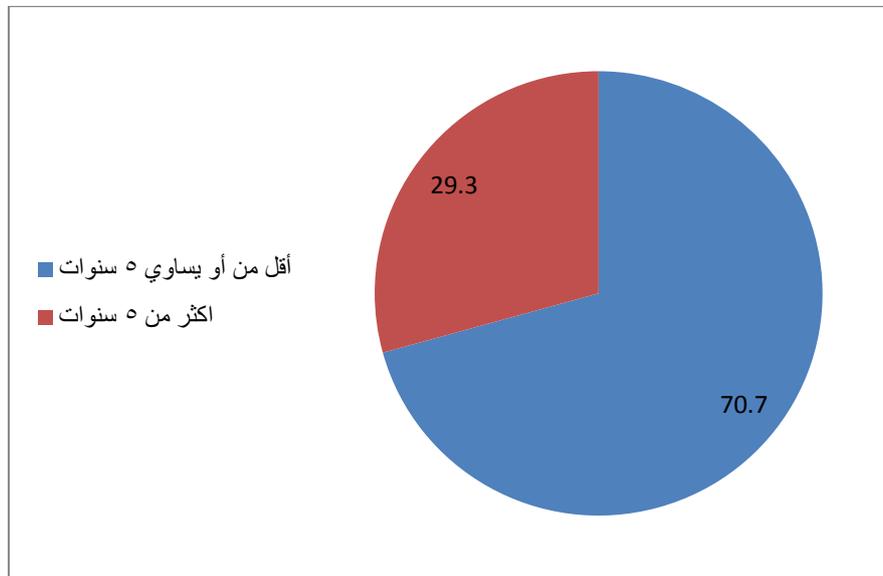
تم إجراء الدراسة على المرضى المُشخَّص لديهم داء سكري منذ أقل من خمسة سنوات فقط، وبلغ عددهم 99 مريضاً (70.7% من إجمالي العينة)، تمّ بعد ذلك إدخال 41 مريضاً لديهم داء سكري مُشخَّص منذ أكثر من خمسة سنوات إلى عينة الدراسة (29.3% من إجمالي العينة)، وذلك بهدف دراسة تأثير مدة الداء السكري على تدني وظائف الرئة.

يوضّح كل من الجدول (3) والشكل (8) توزع عينة الدراسة تبعاً لمدة تشخيص الداء السكري.

الجدول (3) تصنيف عينة الدراسة حسب مدة DM

مدة DM بالسنوات	العدد	%
أقل من أو يساوي 5 سنوات	99	70.7
أكثر من 5 سنوات	41	29.3
الكلي	140	100

الشكل (8) توزع عينة الدراسة تبعاً لمدة تشخيص الداء السكري



تمّ تصنيف المرضى حسب نمط الداء السكري إلى 18 مريضاً لديهم DM1 (12.9% من إجمالي العينة)، و 122 مريضاً لديهم DM2 (87.1% من إجمالي العينة).

وحسب علاج الداء السكري إلى 36 مريضاً مُعالج بالأنسولين (25.7% من إجمالي العينة) و 104 مريضاً معالج بخافضات سكر الدم الفموية (74.3% من إجمالي العينة).

يوضّح الجدولان (4 و 5) توزع عينة الدراسة تبعاً لنمط DM وعلاجه الحالي على الترتيب.

الجدول (5) علاج DM

العلاج الحالي	العدد	%
انسولين	36	25.7
خافضات فموية	104	74.3
الكلي	140	100.0

الجدول (4) نمط DM

نمط DM	العدد	%
النمط الاول	18	12.9
النمط الثاني	122	87.1
الكلي	140	100.0

تبيّن في عينة الدراسة وجود 73 مريضاً لديه اعتلال وعائي دقيق (52.1% من إجمالي العينة) مقابل 67 مريضاً ليس لديه اعتلال وعائي (47.9% من إجمالي العينة).

48 مريضاً لديه اعتلال أعصاب ذاتية (34.3% من إجمالي العينة) مقابل 92 مريضاً ليس لديه اعتلال عصبي (65.7% من إجمالي العينة).

26 مريضاً لديه اعتلال أوعية دقيقة مع اعتلال أعصاب ذاتية مرافق (18.6% من إجمالي العينة) مقابل 45 مريضاً ليس لديهم أي اعتلال سواء وعائي أو عصبي (32.1% من إجمالي العينة).

توضح الجداول (6,7,8) انتشار اعتلال الأوعية والأعصاب في عينة الدراسة، في حين يوضح الشكل (9) توزع العينة تبعاً لوجود اعتلال وعائي مع اعتلال عصبي مرافق.

الجدول (7) انتشار اعتلال الأعصاب الذاتية

العدد	%	اعتلال أعصاب ذاتية
48	34.3	يوجد اعتلال أعصاب
92	65.7	لا يوجد اعتلال أعصاب
140	100.0	الكلي

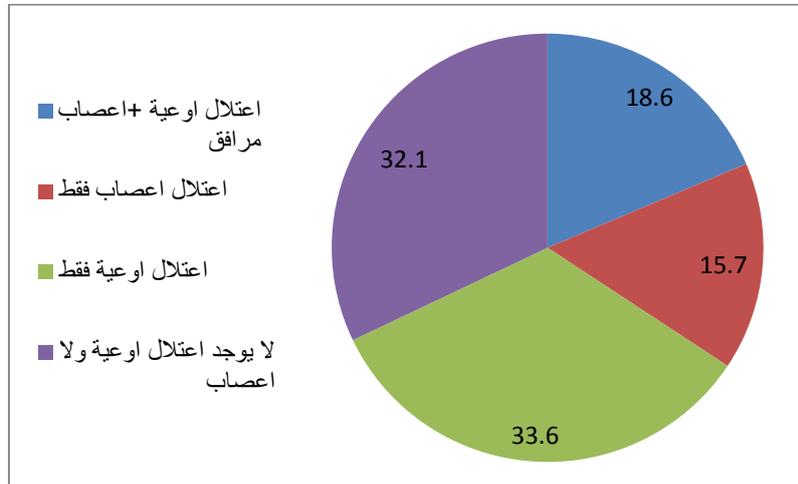
الجدول (6) انتشار اعتلال الأوعية الدقيقة

العدد	%	اعتلال أوعية دقيقة
73	52.1	يوجد اعتلال أوعية
67	47.9	لا يوجد اعتلال أوعية
140	100.0	الكلي

الجدول (8) انتشار اعتلال الأوعية والأعصاب في عينة الدراسة

العدد	%	اعتلال أعصاب وأوعية
26	18.6	اعتلال أوعية + أعصاب مرافق
22	15.7	اعتلال أعصاب فقط
47	33.6	اعتلال أوعية فقط
45	32.1	لا يوجد اعتلال أوعية ولا أعصاب
140	100.0	الكلي

الشكل (9) توزع عينة الدراسة تبعاً لوجود اعتلال وعائي وعصبي مرافق



تم إجراء تحليل FBG لجميع عينة الدراسة، وكان متوسط قيمه عند المرضى 208.57 ± 63.7 ملغ/دل، في حين تم إجراء HbA1c عند 121 مريضاً فقط وذلك بسبب عدم تواجد كيت التحليل في كلتا المشفيين خلال فترة معينة، وكان متوسط قيمه $8.73 \pm 1.58\%$.

تم تصنيف عينة المرضى حسب قيم FBG إلى مجموعتين: الأولى تضم المرضى ذوي قيم $FBG \geq 130$ ملغ/دل وكان عددهم 7 مرضى (5% من إجمالي العينة)، والثانية تضم المرضى الذين لديهم $FBG < 130$ ملغ/دل وعددهم 133 مريضاً (95% من إجمالي العينة).

صُنِّفت العينة حسب قيم HbA1c إلى $\geq 7\%$ وعددهم 9 مرضى (6.42% من إجمالي العينة)، و $< 7\% - \geq 8\%$ وعددهم 41 مريضاً (29.28% من إجمالي العينة)، و $< 8\%$ وعددهم 71 مريضاً (50.7% من إجمالي العينة)، والمرضى الذين لم يُجرى لهم التحليل وعددهم 19 مريضاً (13.6% من إجمالي العينة).

أُجري هذا التصنيف لدراسة تأثير درجة ضبط الداء السكري على تدني وظائف الرئة.

تم تصنيف المرضى حسب قيم CRP إلى أربعة مجموعات:

الأولى لديها $CRP \geq 3$ ملغ/ل وعددها 50 مريضاً (35.7% من إجمالي العينة).

الثانية لديها CRP يتراوح بين 4-9 ملغ/ل وعددها 27 مريضاً (17.3% من إجمالي العينة).

الثالثة لديها $CRP \leq 10$ ملغ/ل، كل مرضى هذه المجموعة كان لديها انتان بولي، وعددها 11 مريضاً (7.9% من إجمالي العينة)، تم استبعاد هذه المجموعة أثناء تقييم تأثير الالتهاب الجهازى المزمن على وظائف الرئة.

الرابعة لم يُجرَ لها CRP وذلك بسبب عدم توافره في كلتا مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين لفترة محدودة، وعددها 52 مريضاً (37.1% من إجمالي العينة).

يوضّح الجدول (9) تصنيف عينة الدراسة حسب قيم FBG و HbA1c و CRP.

الجدول (9) تصنيف عينة الدراسة حسب قيم FBG و HbA1c و CRP

CRP			HbA1c			FBG		
%	العدد	القيمة	%	العدد	القيمة	%	العدد	القيمة
35.7	50	$3 \geq$	6.42	9	$7 \geq$	5	7	$130 \geq$
19.3	27	4-9	29.28	41	7-8%	95	133	$130 <$
7.9	11	$10 \leq$	50.7	71	$8 <$			
37.1	52	لم يُجر	13.6	19	لم يُجر			
100.0	140	الكلي	100.0	140	الكلي	100.0	140	الكلي

يوضّح الجدول (10) مواصفات عينة الدراسة من حيث المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحدّين الأدنى والأعلى لقيم كلٍ من FBG و HbA1c و CRP.

الجدول (10) مواصفات عينة الدراسة من حيث قيم FBG و HbA1c و CRP

CRP	HbA1c	FBG	
77	121	140	العدد
3.87	8.73	208.57	المتوسط
2.81	1.58	63.72	الانحراف المعياري
0.50	6.30	100	أدنى قيمة
9.00	14.90	395	أعلى قيمة

يوضّح الجدول (11) مواصفات عينة الدراسة من حيث المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحدّين الأدنى والأعلى لقيم المُشعرات الرئوية: FEV1/FVC% (مقدّرة كنسبة مئوية) وكل من FEV1 وFVC و FEF25-75 (مأخوذة كأرقام مُطلقة بوحدة اللتر)، هذه القيم تمثّل القيم المُسجلة من قبل المرضى فقط دون مقارنتها مع القيم المعيارية.

الجدول (11) مواصفات عينة الدراسة من حيث قيم المُشعرات الرئوية.

FEF25-75	FVC	FEV1	FEV1/FVC%	
140	140	140	140	العدد
3.3528	2.976	2.515	83.0624	المتوسط
1.02788	0.977	0.829	7.09466	الانحراف المعياري
1.42	1.10	1.00	49.60	أدنى قيمة
6.79	5.01	4.99	96.80	أعلى قيمة

2- الدراسة الإحصائية التحليلية:

1.2- دراسة وظائف الرئة في عينة الدراسة مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب الجنس والعمر

والطول:

أستخدم اختبار independent t-test لدراسة تأثيرات الداء السكري على وظائف الرئة.

يوضّح الجدول (12) قيم وظائف الرئة عند كامل عينة الدراسة مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول.

الجدول (12) قيم وظائف الرئة عند كامل عينة الدراسة مقارنةً بالقيم المعيارية، r هي قيم المرضى و n هي القيم المتوقعة أو المعيارية (normal)

المُشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1/FVCr	140	83.0624	7.0946	.000
FEV1/FVC n		78.7831	3.8560	
FEV1r	140	2.5159	.82944	.000
FEV1n		2.7855	.73649	
FVCr	140	2.9761	.97706	.000
FVCn		3.4503	.86913	
FEF25-75r	140	3.3528	1.0278	.000
EFE25-75n		3.6466	.93814	

يُلاحظ من الجدول (12) أن قيم % FEV1/FVC (مقدّرةً كنسبة مئوية) عند المرضى أعلى من القيم المتوقعة، في حين قيم باقي مُشعرات الرئة (مأخوذة كأرقام مُطلقة بوحدة اللتر) أدنى عند المرضى بالمقارنة مع القيم المتوقعة، الفروقات بين مُختلف القيم لجميع المُشعرات ذات دلالة مهمة إحصائياً حيث أن مستوى الدلالة عند (0.01).

يوضّح الجدول (13) قيم وظائف الرئة عند مجموعة مرضى الداء السكري نمط 1 مقارنةً بالقيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول.

الجدول (13) قيم وظائف الرئة عند مرضى الداء السكري نمط 1 مقارنةً بالقيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1/FVCr	18	86.7611	6.42570	.055
FEV1/FVC n		83.9333	1.99027	
FEV1r	18	2.9344	.65932	.041
FEV1n		3.1672	.54010	
FVCr	18	3.4622	.73782	.029
FVCn		3.7122	.69255	
FEF25-75r	18	4.0917	.97007	.100
EFE25-75n		4.3239	.69258	

يُلاحظ من الجدول (13) وجود فرق هام إحصائياً في قيم FEV1 و FVC عند مرضى الداء السكري نمط 1 بالمقارنة مع القيم المعيارية حيث أن مستوى الدلالة عند (0.05)، في حين لا يوجد فرق ذو قيمة إحصائية مهمة في قيم FEV1/FVC% و FEF25-75 حيث مستوى الدلالة لديهم أكبر من (0.05).

يوضّح الجدول (14) قيم وظائف الرئة عند مجموعة مرضى الداء السكري نمط 2 مقارنةً بالقيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول.

الجدول (14) قيم وظائف الرئة عند مرضى الداء السكري نمط 2 مقارنةً بالقيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1/FVCr	122	82.5166	7.04880	.000
FEV1/FVC n		78.0233	3.46354	
FEV1r	122	2.4542	.83626	.000
FEV1n		2.7292	.74650	
FVCr	122	2.9043	.98987	.000
FVCn		3.4116	.88807	
FEF25-75r	122	3.2438	.99413	.000
EFE25-75n		3.5467	.93024	

يُلاحظ من الجدول (14) أن قيم % FEV1/FVC عند مرضى الداء السكري نمط 2 أعلى من القيم المتوقعة، في حين قيم باقي مُشعرات الرئة أدنى عند المرضى بالمقارنة مع القيم المتوقعة، الفروقات بين مُختلف القيم لجميع المُشعرات ذات دلالة مهمة إحصائياً حيث أن مستوى الدلالة عند (0.01).

يوضّح الجدول (15) قيم وظائف الرئة عند مجموعة مرضى الداء السكري المعالجين بالأنسولين مقارنةً بالقيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول.

الجدول (15) قيم وظائف الرئة لدى مرضى الداء السكري المعالجين بالأنسولين مقارنةً بالقيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1/FVCr	36	85.2008	6.71906	.000
FEV1/FVC n		79.9689	4.52721	
FEV1r	36	2.5125	.81720	.000
FEV1n		2.8244	.72721	
FVCr	36	2.9897	.94137	.000
FVCn		3.4853	.84640	
FEF25-75r	36	3.3633	1.10251	.000
EFE25-75n		3.6956	.88606	

يُلاحظ من الجدول (15) أن قيم % FEV1/FVC عند المرضى المعالجين بالأنسولين أعلى من القيم المتوقعة، في حين قيم باقي مُشعرات الرئة أدنى عند المرضى بالمقارنة مع القيم المتوقعة، الفروقات بين مُختلف القيم لجميع المُشعرات ذات دلالة مهمة إحصائياً حيث أن مستوى الدلالة عند (0.01).

يوضّح الجدول (16) قيم وظائف الرئة عند مجموعة مرضى الداء السكري المعالجين بخافضات سكر الدم الفموية مقارنةً بالقيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول.

الجدول (16) قيم وظائف الرئة لدى مرضى الداء السكري المعالجين بالخافضات الفموية مقارنةً بالقيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1/FVCr	104	82.3221	7.10172	.000
FEV1/FVC n		78.3727	3.52696	
FEV1r	104	2.5171	.83755	.000
FEV1n		2.7720	.74269	
FVCr	104	2.9713	.99353	.000
FVCn		3.4382	.88057	
FEF25-75r	104	3.3491	1.00634	.000
EFE25-75n		3.6297	.95906	

يُلاحظ من الجدول (16) أن قيم % FEV1/FVC عند المرضى المعالجين بالخافضات الفموية أعلى من القيم المتوقعة، في حين قيم باقي مُشعرات الرئة أدنى عند المرضى بالمقارنة مع القيم المتوقعة، الفروقات بين مُختلف القيم لجميع المُشعرات ذات دلالة هامة إحصائياً حيث أن مستوى الدلالة عند (0.01).

2.2- تحديد نموذج تدني وظائف الرئة في عينة الدراسة:

يوضّح الجدول (17) قيم المُشعرات الرئوية المُصنّفة حسب قيمها الطبيعية والمرضية المذكورة سابقاً بشكل نسب مئوية (نسبة قيم المرضى/القيم المعيارية) لكامل عينة الدراسة.

الجدول (17) قيم المُشعرات الرئوية مُقدّرة كنسبة مئوية لكامل عينة الدراسة (نسبة قيم المرضى/القيم المعيارية)

المشعر الرئوي	مجال قيم المُشعرات الرئوية	عدد المرضى	%
FEV1/FVC%	$\leq 70\%$	140	100%
	$> 70\%$	0	0%
FVC%	$\leq 80\%$	81	57.9%
	$> 80\%$	59	42.1%
FEV1%	$\leq 70\%$	48/59	81.4%
	69-60%	11/59	18.6%
	59-50%	0	0%
	49-35%	0	0%
	$> 35\%$	0	0%
FEF25-75%	$\leq 65\%$	136	97.14%
	$> 65\%$	4	2.86%

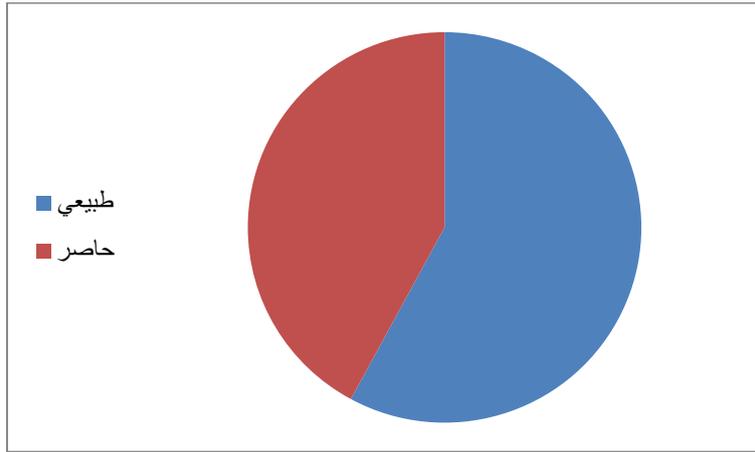
يُلاحظ من الجدول (17) أن جميع أفراد عينة الدراسة لديهم $FEV1/FVC\% \leq 70\%$ ، وأن 57.9% من إجمالي العينة لديهم $FVC \leq 80\%$ (قيم طبيعية)، مقابل 42.1% لديهم $FVC\% > 80\%$ (مايتماشى مع وجود داء رئوي حاصر).

توزعت درجة الإصابة في مجموعة الداء الرئوي الحاصر (59 مريضاً) حسب قيم FEV1% إلى 81.4% لديهم FEV1% ≤ 70 (درجة إصابة خفيفة)، و 18.6% لديهم FEV1% تتراوح بين 60-69% (درجة إصابة متوسطة)، في حين لا يوجد أي مريض لديه FEV1% > 60%.

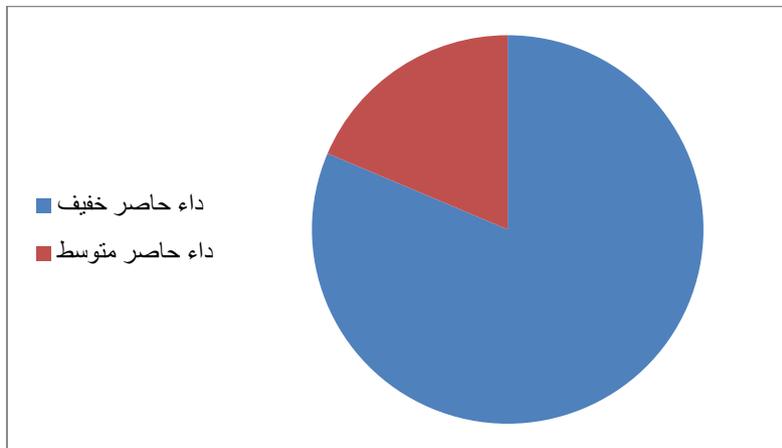
كانت قيم FEV1-25-75% ≤ 65 عند 97.14% من أفراد العينة (قيم طبيعية)، في حين كانت > 65% عند 2.86% (مايتماشى مع وجود داء رئوي ساد على مستوى القصبيات الانتهازية)، جميع المرضى الذين لديهم داء رئوي ساد، وعددهم أربعة مرضى، ينتمون إلى مجموعة الداء الرئوي الحاصر، أي لديهم داء رئوي مُختلط.

تمثل الأشكال (10,11,12) توزيع عينة الدراسة حسب قيم المُشعرات الرئوية نسبةً للقيم المعيارية.

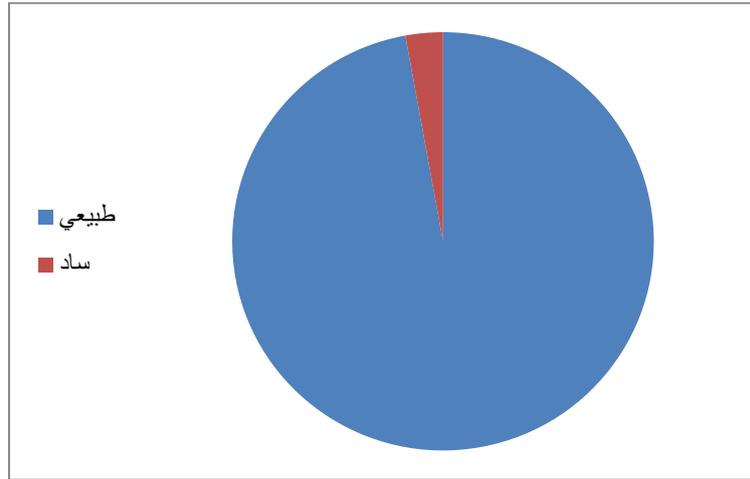
الشكل (10) توزيع عينة الدراسة تبعاً لقيم FVC%



الشكل (11) توزيع مجموعة الداء الحاصر تبعاً لقيم FEV1%



الشكل (12) توزع عينة الدراسة تبعاً لقيم FEF25-75%



يوضّح الجدول (18) تصنيف مجموعة الداء الحاصر تبعاً لتوزيع الجنس ونمط DM وانتشار الاعتلال الوعائي والعصبي فيها.

الجدول (18) تصنيف مجموعة الداء الحاصر تبعاً لتوزيع الجنس ونمط DM وانتشار الاعتلال الوعائي والعصبي فيها

الجنس	النمط DM	الاعتلال الوعائي والعصبي	العدد	%
ذكور	DM1	اعتلال أو عية + أعصاب مرافق	16	27.1
إناث	DM2	اعتلال أعصاب فقط	43	72.9
الكلي	الكلي	اعتلال أو عية فقط	59	100.0
		لا اعتلال أو عية ولا أعصاب	2	3.4
		الكلي	57	96.6
			59	100.0
			23	39.0
			7	11.9
			29	49.2
			0	0
			59	100.0

يُلاحظ من الجدول (18) أرجحية كلٍ من الإناث، والداء السكري نمط 2، ووجود الاعتلال الوعائي والعصبي في مجموعة الداء الحاصر.

يوضّح الجدول (19) نتيجة اختبار independent t-test للمقارنة بين متوسطات مجموعة المرضى الذين لديهم $FVC \geq 80\%$ مع المرضى الذين لديهم $FVC < 80\%$ من حيث كلٍ من العمر والطول و BMI ومدة DM و FBG و HbA1c و CRP.

الجدول (19) مقارنة متوسطات مجموعة الداء الحاصر ومجموعة السكريين الطبيعيين

مستوى الدلالة	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	المجموعة	
.000	10.175	58.98	59	داء حاصر	العمر
	13.792	48.14	81	طبيعي	
.002	8.65826	160.000	59	داء حاصر	الطول
	8.36108	164.6420	81	طبيعي	
.429	3.67495	27.2441	59	داء حاصر	BMI
	4.26187	26.6975	81	طبيعي	
.000	4.71004	7.3686	59	داء حاصر	مدة DM
	3.01017	3.1626	81	طبيعي	
.005	69.74422	226.0508	59	داء حاصر	FBG
	56.04220	195.8519	81	طبيعي	
.000	1.78593	9.3441	54	داء حاصر	HbA1c
	1.20207	8.2434	67	طبيعي	
.000	3.13941	5.4516	31	داء حاصر	CRP
	1.98505	2.8043	46	طبيعي	

يُلاحظ من الجدول (19) أن قيم كلٍ من العمر ومدة الداء السكري و FBG و HbA1c و CRP في مجموعة الداء الحاصر أعلى مما هي عليه في مجموعة السكريين الطبيعيين بفارق مهم إحصائياً حيث مستوى الدلالة أقل من 0.05، كما يُلاحظ أن مجموعة الداء الحاصر أقصر من السكريين الطبيعيين بفارق مهم إحصائياً حيث مستوى الدلالة أقل من 0.05، في حين لا يوجد اختلاف ذو أهمية إحصائية بالنسبة لقيم BMI بين المجموعتين.

3.2- تقييم بعض الآليات المتهمة في تأثيرها على وظائف الرئة:

1.3.2- دور اعتلال الأوعية الدقيقة واعتلال الأعصاب الذاتية:

أستخدم الاختبار independent t-test لتقييم وظائف الرئة في عينة الدراسة المُقسمة حسب انتشار الاعتلال الوعائي والعصبي فيها مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول.

يوضّح الجدول (20) قيم وظائف الرئة عند مجموعة مرضى الداء السكري الذين لديهم اعتلال أوعية دقيقة مع اعتلال أعصاب ذاتية مرافق بالمقارنة مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول.

الجدول (20) مقارنة قيم المرضى الذين لديهم اعتلال وعائي وعصبي مرافق مع القيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1r	26	2.0385	.78296	.000
FEV1n	26	2.4981	.80864	
FVCr	26	2.3385	.92961	.000
FVCn	26	3.1781	.98485	
FEF25-75r	26	2.6342	.81391	.000
EFE25-75n	26	3.2646	.86079	

يُلاحظ من الجدول (20) أن قيم جميع المُشعرات الرئوية أدنى عند المرضى مقارنةً مع القيم المتوقعة بفارق ذو أهمية إحصائية (مستوى الدلالة عند 0.01).

يوضّح الجدول (21) قيم وظائف الرئة عند مجموعة مرضى الداء السكري الذين لديهم اعتلال أوعية دقيقة معزول مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول:

الجدول (21) مقارنة قيم المرضى الذين لديهم اعتلال وعائي معزول مع القيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1r	47	2.4072	.79194	.000
FEV1n	47	2.8091	.73827	
FVCr	47	2.8274	.87625	.000
FVCn	47	3.5219	.85916	
FEF25-75r	47	3.2753	.91552	.000
EFE25-75n	47	3.6209	.89242	

يُلاحظ من الجدول (21) أن قيم جميع المُشعرات الرئوية أدنى عند المرضى مقارنةً مع القيم المتوقعة، الفروقات بين مُختلف القيم لجميع المُشعرات ذات دلالة هامة إحصائياً حيث أن مستوى الدلالة عند 0.01.

يوضّح الجدول (22) قيم وظائف الرئة عند مجموعة مرضى الداء السكري الذين لديهم اعتلال أعصاب ذاتية معزول مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول:

الجدول (22) مقارنة قيم المرضى الذين لديهم اعتلال عصبي معزول مع القيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1r	22	2.3605	.82107	.000
FEV1n	22	2.6950	.75385	
FVCr	22	2.8014	.92698	.000
FVCn	22	3.3509	.84066	
FEF25-75r	22	3.0777	.70614	.000
EFE25-75n	22	3.4832	.74428	

يُلاحظ من الجدول (22) أن قيم جميع المُشعرات الرئوية أدنى عند المرضى مقارنةً مع القيم المتوقعة، الفروقات بين مُختلف القيم لجميع المُشعرات ذات دلالة هامة إحصائياً حيث أن مستوى الدلالة عند 0.01.

يوضّح الجدول (23) قيم وظائف الرئة عند مجموعة مرضى الداء السكري الذين ليس لديهم اعتلال وعائي أو اعتلال عصبي مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول:

الجدول (23) مقارنة قيم المرضى الذين ليس لديهم اعتلال وعائي أو عصبي مع القيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1r	45	2.9813	.68314	.812
FEV1n	45	2.9711	.64205	
FVCr	45	3.5851	.80843	.855
FVCn	45	3.5813	.80900	
FEF25-75r	45	3.9833	1.04456	.886
EFE25-75n	45	3.9742	1.02580	

يُلاحظ من الجدول (23) أن قيم جميع المُشعرات الرئوية لا تُظهر أي اختلاف ذو أهمية إحصائية.

بعد مقارنة قيم وظائف الرئة المُجرّاة من قِبَل المرضى المُصنّفين حسب انتشار اعتلال الأوعية والأعصاب مع القيم المتوقعة حسب الجنس والعمر والطول (r مقابل n)؛ تمّت مقارنة قيم وظائف الرئة المُجرّاة من قِبَل المرضى بين المرضى أنفسهم (r مقابل r).

يوضّح الجدول (24) نتائج اختبار Oneway Anova لمقارنة متوسطات كلٍ من العمر، الطول، BMI، مدة DM بالسنوات، FBG، HbA1c، CRP بين مجموعات عينة الدراسة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب.

الجدول (24) مقارنة متوسطات كلٍ من العمر، الطول، BMI، مدة DM بالسنوات، FBG، HbA1c، CRP بين مجموعات الدراسة المقسمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب

مستوى الدلالة	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	المجموعة	المتغير
0.000	12.124	59.96	26	اعتلال أوعية + أعصاب مرافق	العمر
	12.673	52.14	22	اعتلال أعصاب فقط	
	8.759	57.02	47	اعتلال أوعية فقط	
	14.478	44.29	45	لا يوجد اعتلال أوعية ولا أعصاب	
0.612	9.72554	160.8846	26	اعتلال أوعية + أعصاب مرافق	الطول
	9.42882	161.9545	22	اعتلال أعصاب فقط	
	9.07987	163.2340	47	اعتلال أوعية فقط	
	7.55472	163.5111	45	لا يوجد اعتلال أوعية ولا أعصاب	
0.283	4.20450	26.7885	26	اعتلال أوعية + أعصاب مرافق	BMI
	3.73027	27.2818	22	اعتلال أعصاب فقط	
	3.40744	27.6617	47	اعتلال أوعية فقط	
	4.56408	26.0689	45	لا يوجد اعتلال أوعية ولا أعصاب	
0.000	4.48056	10.3462	26	اعتلال أوعية + أعصاب مرافق	مدة DM بالسنوات
	2.85433	5.3636	22	اعتلال أعصاب فقط	
	3.29513	4.3191	47	اعتلال أوعية فقط	
	2.75383	2.2426	45	لا يوجد اعتلال أوعية ولا أعصاب	
0.007	69.11253	246.3077	26	اعتلال أوعية + أعصاب مرافق	FBG
	66.17777	208.5455	22	اعتلال أعصاب فقط	
	51.27658	196.8723	47	اعتلال أوعية فقط	
	64.77671	199.0222	45	لا يوجد اعتلال أوعية ولا أعصاب	

0.007	1.53793	9.6391	26	اعتلال أوعية + أعصاب مرافق	HbA1c
	1.96462	8.9048	22	اعتلال أعصاب فقط	
	1.40614	8.5655	47	اعتلال أوعية فقط	
	1.33481	8.2215	45	لا يوجد اعتلال أوعية ولا أعصاب	
0.000	3.13702	6.2500	26	اعتلال أوعية + أعصاب مرافق	CRP
	2.53909	5.0833	22	اعتلال أعصاب فقط	
	2.79464	3.8200	47	اعتلال أوعية فقط	
	1.80424	2.3750	45	لا يوجد اعتلال أوعية ولا أعصاب	

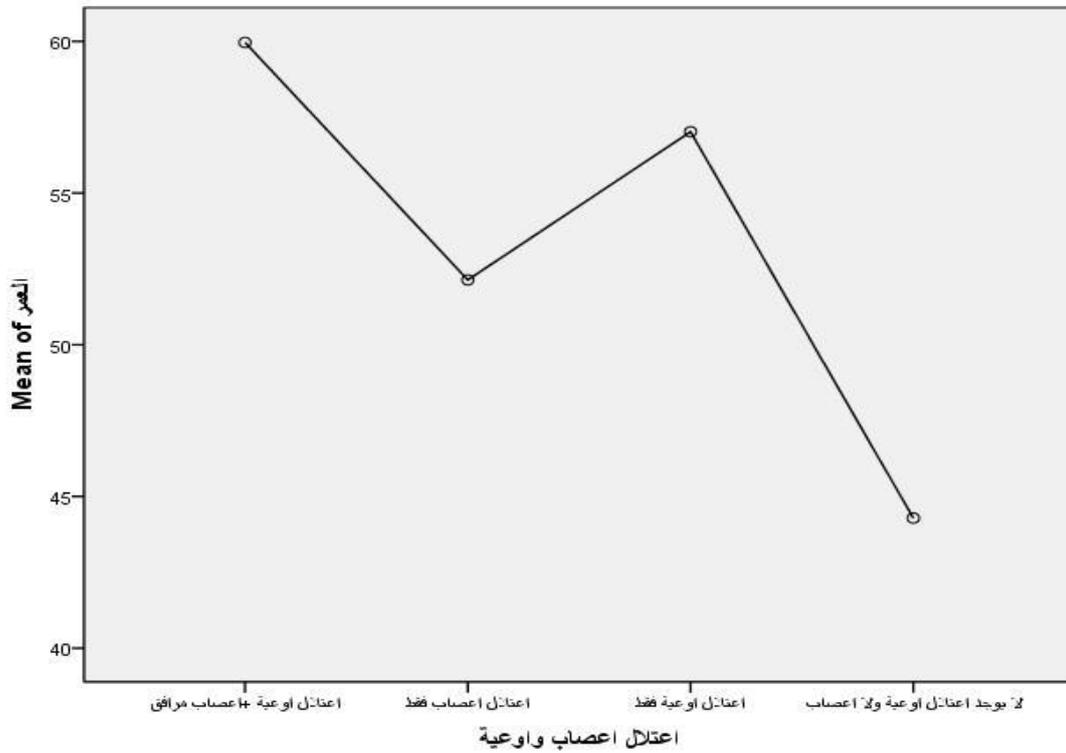
يُلاحظ من الجدول (24) وجود اختلاف هام إحصائياً بين مجموعات الاعتلال الوعائي العصبي من حيث كلٍ من العمر ومدة DM و FBG و HbA1c و CRP، حيث تكون قيمها أقل ما يمكن في مجموعة المرضى غير المصابين بأي اعتلال، وعائي كان أو عصبي، وأكبر ما يمكن في مجموعة المرضى المصابين باعتلال وعائي مع اعتلال عصبي مرافق.

يُلاحظ أيضاً أن متوسط العمر في مجموعة الاعتلال الوعائي المعزول أكبر مما هو عليه في مجموعة الاعتلال العصبي المعزول، في حين يكون متوسط باقي المتغيرات المذكورة أكبر في مجموعة الاعتلال العصبي المعزول مقارنةً بمجموعة الاعتلال الوعائي المعزول.

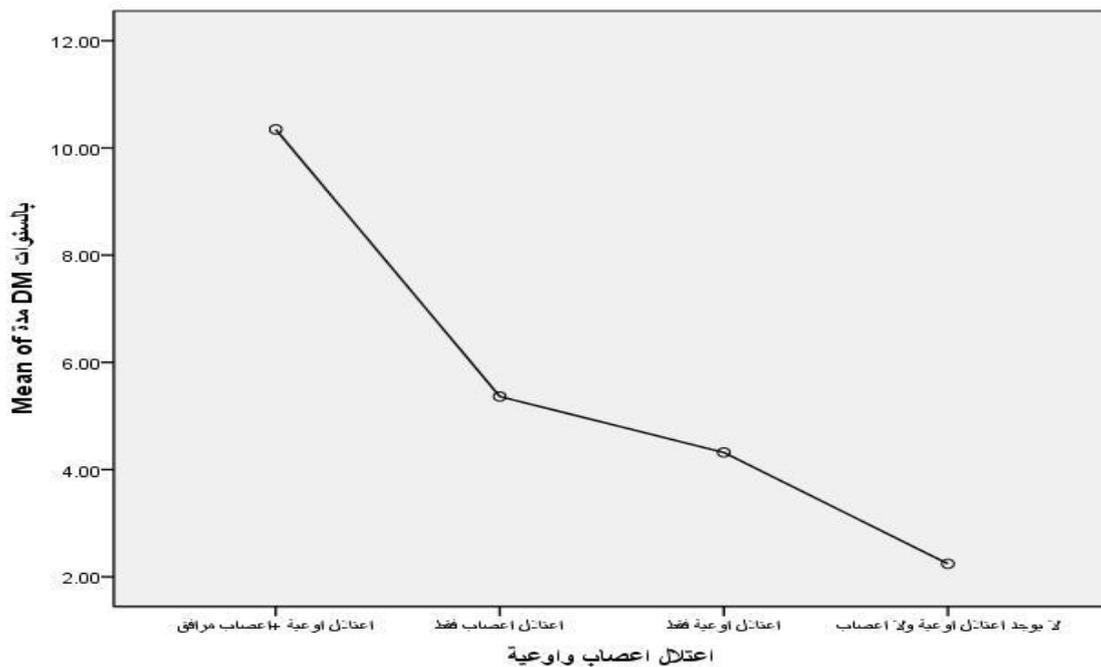
لا يوجد اختلاف ذو أهمية إحصائية بمقارنة كلٍ من الطول و BMI بين المجموعات.

توضّح الأشكال (13-17) متوسطات المتغيرات السابقة (ذات الدلالة الإحصائية) بين مجموعات عينة الدراسة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب.

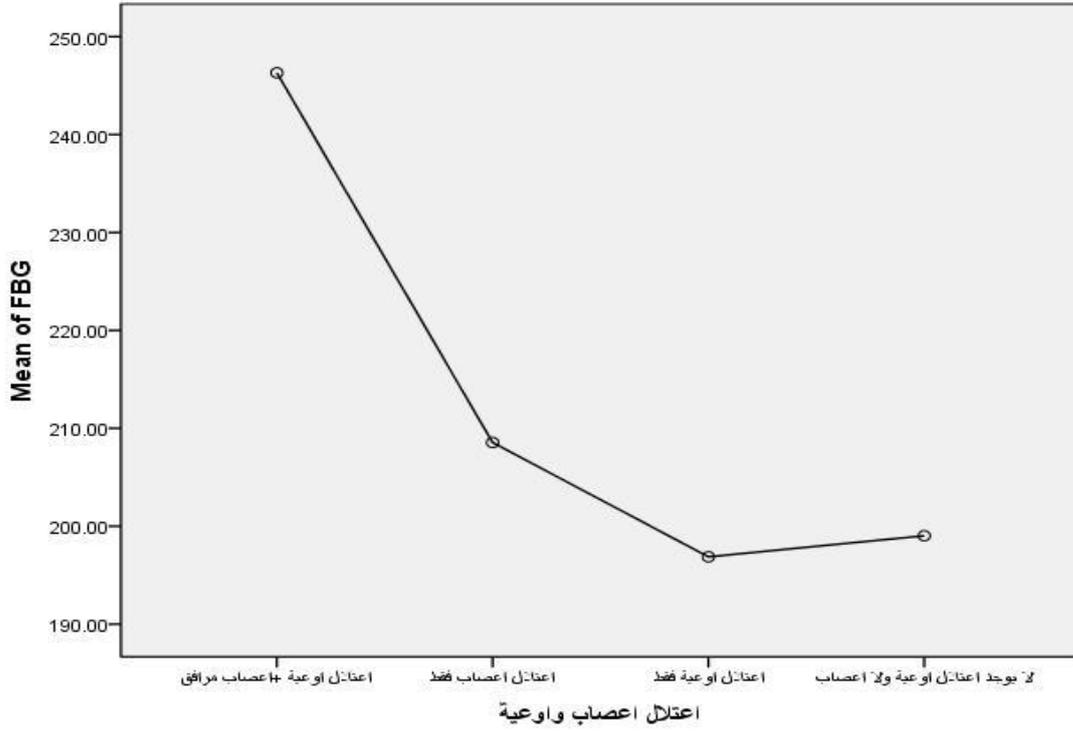
الشكل (13) متوسطات العمر بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب



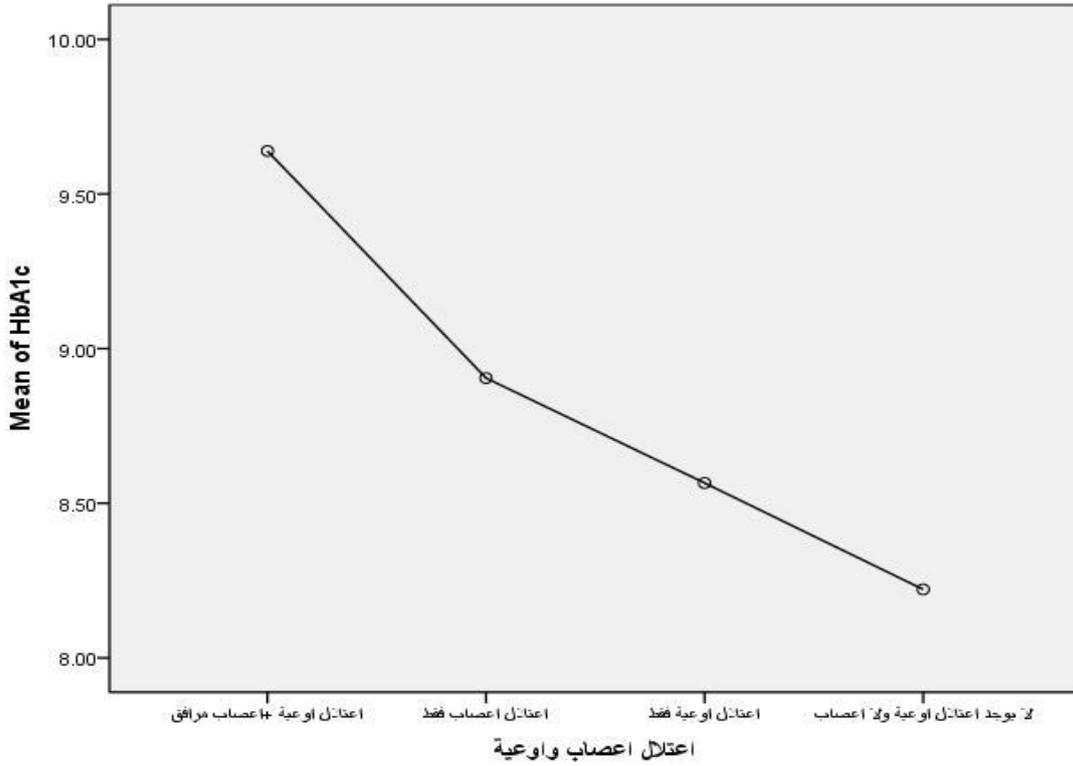
الشكل (14) متوسطات مدة الداء السكري بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب



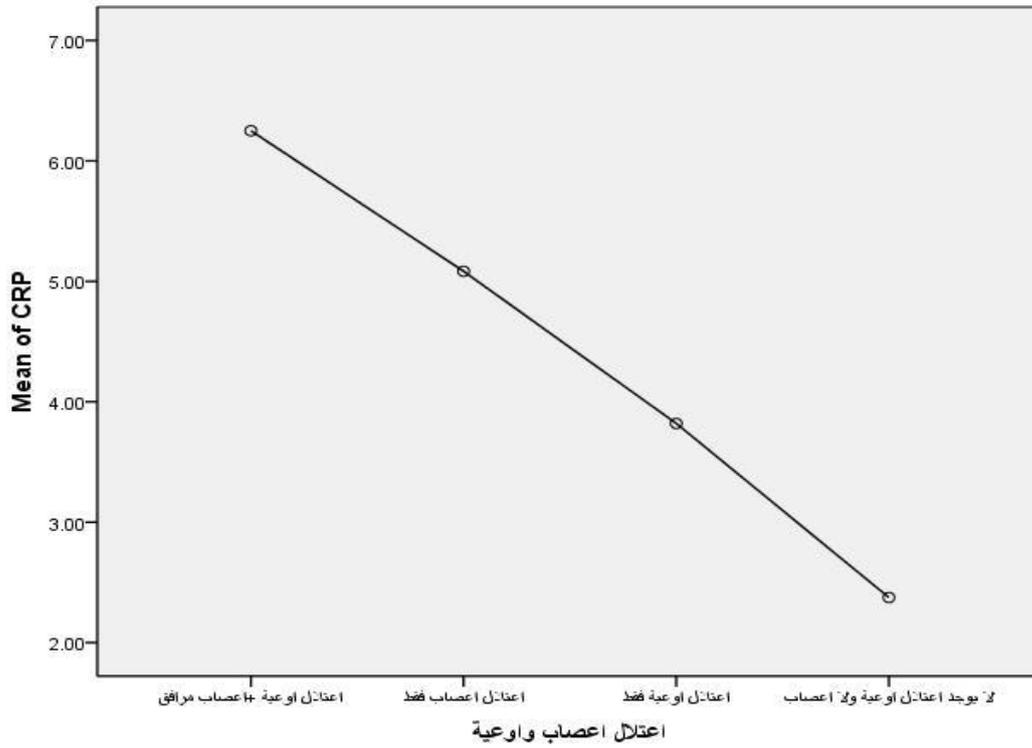
الشكل (15) متوسطات FBG بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب



الشكل (16) متوسطات HbA1c بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب



الشكل (17) متوسطات CRP بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب



يوضّح الجدول (25) نتائج اختبار Oneway Anova لمقارنة متوسطات المُشعرات الرئوية المُجرّاة من قِبَل المرضى بين مجموعات عينة الدراسة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب.

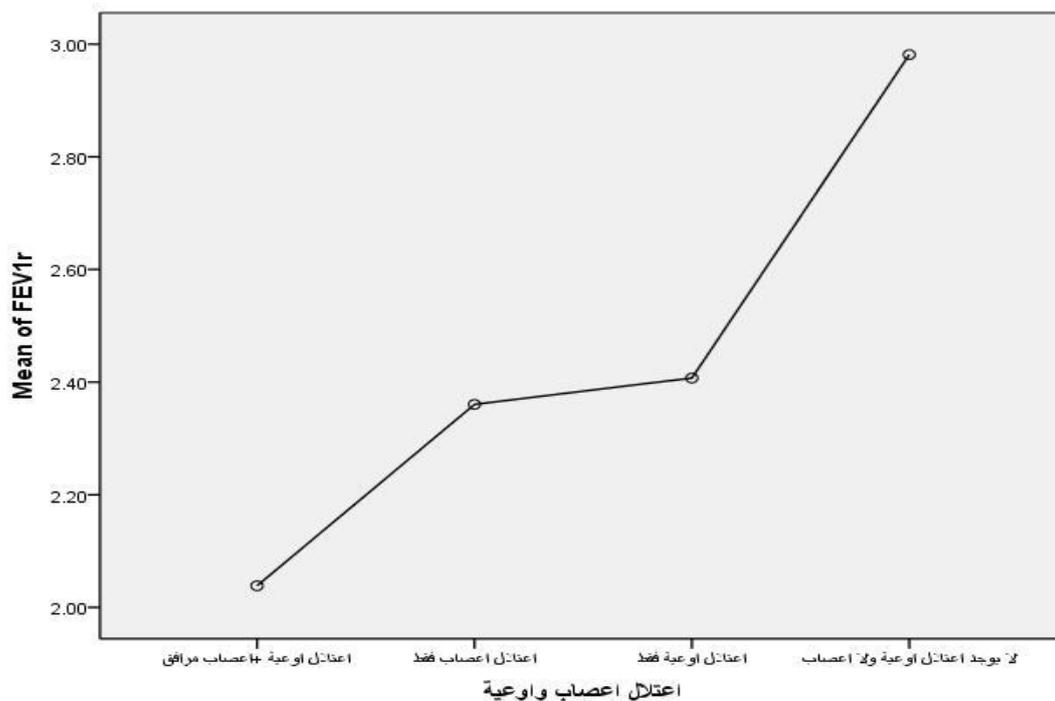
الجدول (25) مقارنة متوسطات المُشعرات الرئوية بين مجموعات الدراسة المقسمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب

المُشعر	المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1r	اعتلال أوعية + أعصاب مرافق	26	2.0385	.78296	0.000
	اعتلال أعصاب فقط	22	2.3605	.82107	
	اعتلال أوعية فقط	47	2.4072	.79194	
	لا يوجد اعتلال أوعية ولا أعصاب	45	2.9813	.68314	
FVCr	اعتلال أوعية + أعصاب مرافق	26	2.3385	.92961	0.000
	اعتلال أعصاب فقط	22	2.8014	.92698	
	اعتلال أوعية فقط	47	2.8274	.87625	
	لا يوجد اعتلال أوعية ولا أعصاب	45	3.5851	.80843	
FEF25-75r	اعتلال أوعية + أعصاب مرافق	26	2.6342	.81391	0.000
	اعتلال أعصاب فقط	22	3.0777	.70614	
	اعتلال أوعية فقط	47	3.2753	.91552	
	لا يوجد اعتلال أوعية ولا أعصاب	45	3.9833	1.04456	

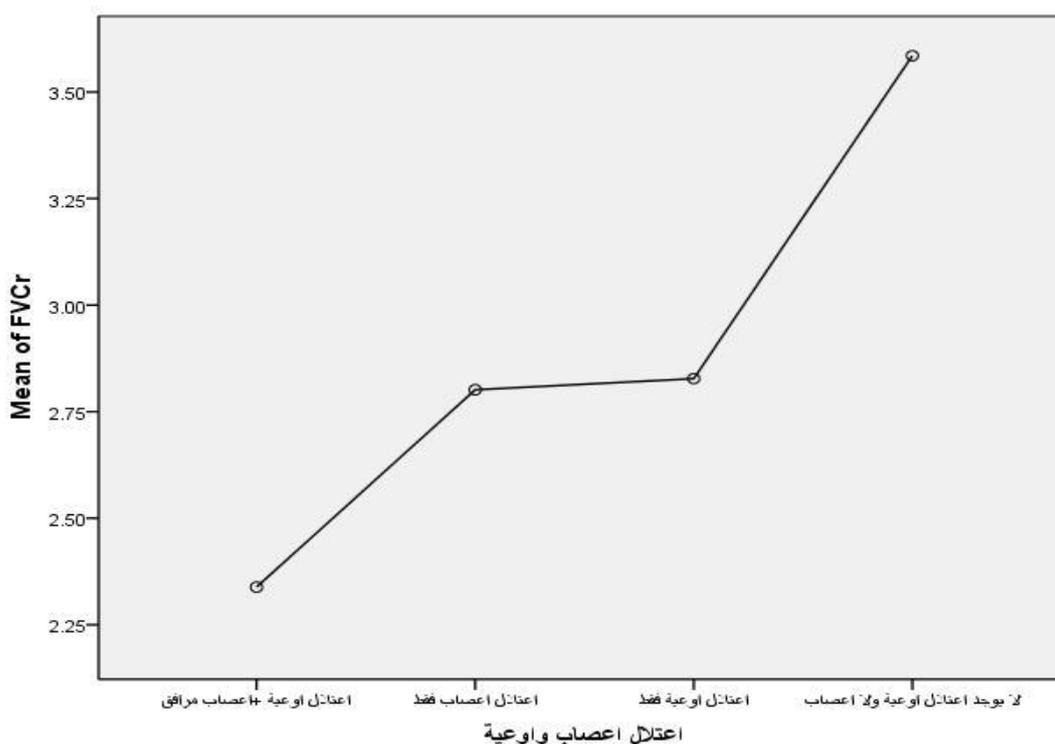
يُلاحظ من الجدول (25) عدم وجود اختلاف ذو أهمية إحصائية في قيم FEV1/FVC% بين المجموعات، في حين تتدنى قيم باقي المُشعرات الرئوية بين المجموعات حسب الترتيب التالي: اعتلال وعائي معزول، ثمّ اعتلال عصبي معزول، ثمّ اعتلال وعائي وعصبي مرافق، بفارق مهم إحصائياً حيث مستوى الدلالة عند 0.01.

توضّح الأشكال (18-20) متوسطات المُشعرات الرئوية المُجرّاة من قِبَل المرضى بين مجموعات عينة الدراسة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب.

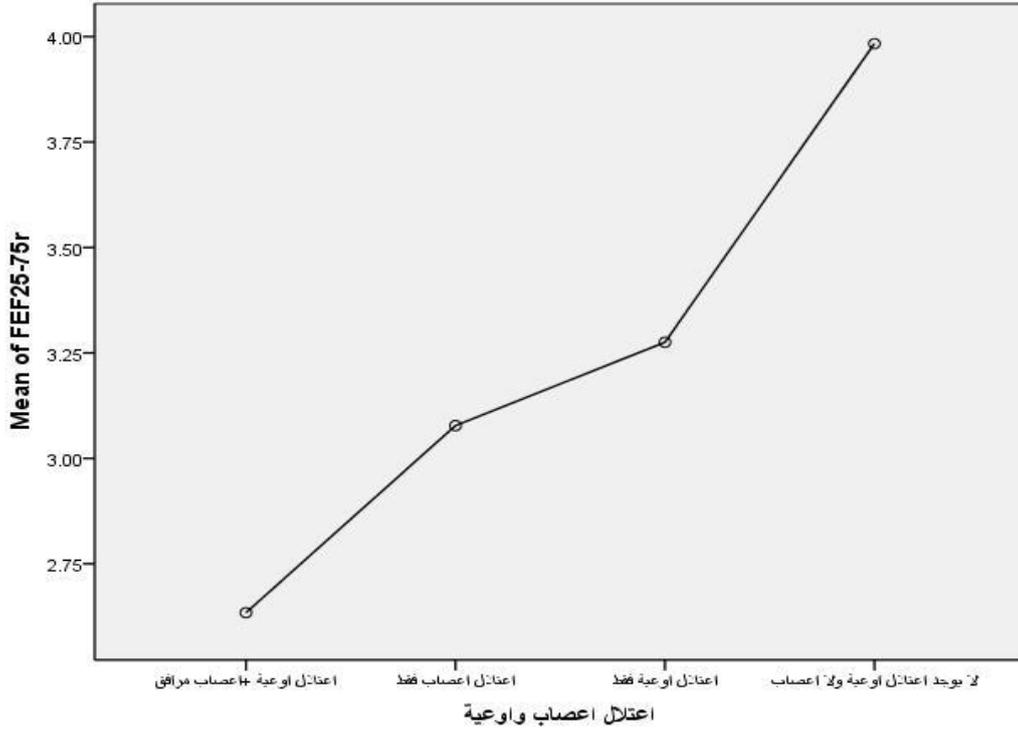
الشكل (18) متوسطات FEV1 بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب



الشكل (19) متوسطات FVC بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب



الشكل (20) متوسطات FEF25-75 بين مجموعات العينة المُقسّمة حسب اعتلال الأوعية والأعصاب



2.3.2- دور الالتهاب الجهازى المزمن منخفض الدرجة:

يوضّح الجدول (26) قيم وظائف الرئة عند المرضى الذين لديهم CRP يتراوح بين 4-9 ملغ/ل مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول:

الجدول (26) مقارنة قيم المرضى الذين لديهم CRP بين 4-9 ملغ/ل مع القيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1r	27	2.0115	.60167	.000
FEV1n		2.3978	.58273	
FVCr	27	2.3844	.74683	.000
FVCn		3.0378	.77909	
FEF25-75r	27	2.9141	.87909	.000
EFE25-75n		3.4474	.89699	

يُلاحظ من الجدول (26) أن قيم جميع المُشعرات الرئوية أدنى عند المرضى مقارنةً بالقيم المتوقعة بفارق ذو أهمية إحصائية (مستوى الدلالة عند 0.01).

يوضّح الجدول (27) قيم وظائف الرئة عند المرضى الذين لديهم $CRP \geq 3$ مغ/ل مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول:

الجدول (27) مقارنة قيم المرضى الذين لديهم $CRP \geq 3$ مغ/ل مع القيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1r	50	2.6888	.82985	.012
FEV1n		2.8278	.72485	
FVCr	50	3.2164	.94202	.000
FVCn		3.5214	.83660	
FEF25-75r	50	3.5668	1.13542	.044
EFE25-75n		3.7188	1.03422	

يُلاحظ من الجدول (27) أن قيم جميع المُشعرات الرئوية أدنى عند المرضى مقارنةً بالقيم المتوقعة بفارق ذو أهمية إحصائية (مستوى الدلالة عند 0.01 بالنسبة لـ FVC و 0.05 لباقي المُشعرات).

تمّ أخذ كامل مجموعة المرضى الذين لديهم CRP يتراوح بين 4-9 مغ/ل (المؤلفة من 27 مريضاً)، وعينة من مجموعة المرضى الذين لديهم $CRP \geq 3$ مغ/ل (مؤلفة من 34 مريضاً من أصل 50 مريضاً)، بحيث تتطابق كلتا العينتين في توزيع الجنس والعمر والطول وانتشار اعتلال الأوعية والأعصاب فيهما كما توضحه الجداول (28-30)، وذلك من أجل مقارنة قيم وظائف الرئة المُجرّاة من قِبَل المرضى في كل مجموعة مع المجموعة المقابلة.

يوضّح الجدول (28) نتيجة اختبار في- ليفين للمقارنة بين مجموعة CRP (≥ 3) مع مجموعة CRP (4-9) من حيث الطول والعمر.

الجدول (28) مقارنة عينة من مجموعة CRP (≥ 3) مع مجموعة CRP (4-9) من حيث الطول والعمر

مستوى الدلالة	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	CRP	
0.897	15.301	51.88	34	$3 \geq$	العمر
	13.579	52.37	27	9-4	
0.075	9.21500	162.4118	34	$3 \geq$	الطول
	6.19553	158.6667	27	9-4	

يوضّح الجدولان (29 و 30) نتيجة اختبار معامل الارتباط كاي مربع للمقارنة بين المجموعتين من حيث الجنس، وانتشار اعتلال الأوعية والأعصاب في كل مجموعة، على الترتيب. الجدول (29) مقارنة عينة من مجموعة CRP (≥ 3) مع مجموعة CRP (4-9) من حيث التوزيع الجنسي

مستوى الدلالة	كاي مربع	الكلي	9-4	$3 \geq$	CRP
0.058	3.603	19	5	14	الذكور
		42	22	20	الاناث
		61	27	34	الكلي

الجدول (30) مقارنة عينة من مجموعة CRP (≥ 3) مع مجموعة CRP (4-9) من حيث اعتلال الأوعية والأعصاب

مستوى الدلالة	كاي مربع	الكلي	9-4	$3 \geq$	CRP
0.137	5.526	12	8	4	اعتلال أوعية + أعصاب مرافق
		12	7	5	اعتلال أعصاب فقط
		24	8	16	اعتلال أوعية فقط
		13	4	9	لا يوجد اعتلال أوعية ولا أعصاب
		61	27	34	الكلي

يُلاحظ من الجداول (28-30) عدم وجود اختلاف مهم إحصائياً في توزيع كلٍ من الطول والعمر والجنس وانتشار اعتلال الأوعية والأعصاب بين مجموعتي المرضى المُصنَّفتين حسب قيم CRP.

يوضِّح الجدول (31) نتيجة اختبار independent t-test للمقارنة بين وظائف الرئة المُجرأة من قِبَل المرضى الذين لديهم $CRP \geq 3$ مغ/ل مع المرضى الذين لديهم CRP يتراوح بين 4-9 مغ/ل.

الجدول (31) مقارنة بين قيم وظائف الرئة المُجرأة من قبل المرضى في مجموعتي CRP

مستوى الدلالة	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	المشعر	مجموعة CRP
.006	.79587	2.5418	34	FEV1r	$3 \geq$
	.60167	2.0115	27		9-4
.006	.93449	3.0106	34	FVCr	$3 \geq$
	.74683	2.3844	27		9-4
.036	1.1031	3.4738	34	FEF25-75r	$3 \geq$
	.87909	2.9141	27		9-4

يُلاحظ من الجدول (31) وجود تدني في قيم وظائف الرئة عند المرضى الذين لديهم CRP يتراوح بين 4-9 مغ/ل مقارنةً بالذين لديهم $CRP \geq 3$ مغ/ل بفارق هام إحصائياً (مستوى الدلالة عند 0.05 ل FEF25-75 و 0.01 لباقي المُشعرات).

4.2- دراسة تأثير كل من مدة ودرجة ضبط الداء السكري على وظائف الرئة:

1.4.2- تأثير مدة الداء السكري:

تم استخدام الاختبار independent t-test لدراسة تأثير مدة الداء السكري على وظائف الرئة.

بدايةً تم تقييم وظائف الرئة لمجموعتي المرضى حسب مدة DM (≥ 5 سنوات، < 5 سنوات).

يوضح الجدول (32) قيم وظائف الرئة عند مجموعة المرضى المُشخص لدهم داء سكري منذ

خمسة سنوات أو أقل مقارنةً بالقيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول:

الجدول (32) قيم وظائف الرئة عند مرضى الداء السكري المُشخصين منذ ≥ 5 سنوات مقارنةً بالقيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1r	99	2.6437	.79771	.000
FEV1n		2.8661	.71318	
FVCr	99	3.1225	.94070	.000
FVCn		3.5038	.85255	
FEF25-75r	99	3.5312	1.01146	.000
EFE25-75n		3.7438	.93484	

يُلاحظ من الجدول (32) أن قيم جميع مُشعرات الرئة أدنى عند المرضى بالمقارنة مع القيم

المتوقعة، الفروقات بين مُختلف القيم لجميع المُشعرات ذات دلالة مهمة إحصائياً حيث أن

مستوى الدلالة عند 0.01.

يوضّح الجدول (33) قيم وظائف الرئة عند مجموعة المرضى المُشخص لَدِيهِمْ داء سكري منذ أكثر من خمسة سنوات مقارنةً بالقيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول:

الجدول (33) قيم وظائف الرئة عند مرضى الداء السكري المُشخصين منذ < 5 سنوات مقارنةً بالقيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1r	41	2.2073	.83283	.000
FEV1n		2.5910	.76416	
FVCr	41	2.6224	.98393	.000
FVCn		3.3210	.90554	
FEF25-75r	41	2.9220	.94656	.000
EFE25-75n		3.4120	.91509	

يُلاحظ من الجدول (33) أن قيم جميع المُشعرات الرئوية أدنى عند المرضى بالمقارنة مع القيم المتوقعة عند مستوى دلالة 0.01.

بعد دراسة قيم وظائف الرئة في مجموعتي الداء السكري المُصنفتين حسب مدة تشخيصه بالمقارنة مع القيم المتوقعة حسب الجنس والعمر والطول؛ تمّت مقارنة قيم وظائف الرئة المُجرّاة من قِبَل المرضى في كل مجموعة.

يوضح الجدول (34) نتيجة اختبار independent t-test لمقارنة متوسطات كل من مدة DM والعمر والطول و BMI و FBG و HbA1c و CRP بين المرضى المُشخَّص لديهم DM منذ ≥ 5 سنوات، مع المرضى المُشخَّص لديهم DM منذ < 5 سنوات.

الجدول (34) مقارنة متوسطات كل من العمر، الطول، BMI، مدة DM بالسنوات، FBG، HbA1c، CRP بين مجموعات الدراسة المقسمة حسب مدة الداء السكري

المتغير	المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
مدة DM	≥ 5 سنوات	99	2.5850	1.91848	0.001
	< 5 سنوات	41	10.6098	3.11350	
العمر	≥ 5 سنوات	99	50.60	13.419	0.004
	< 5 سنوات	41	57.80	12.335	
الطول	≥ 5 سنوات	99	162.7576	8.77391	0.881
	< 5 سنوات	41	162.5122	8.84625	
BMI	≥ 5 سنوات	99	26.9828	4.16046	0.803
	< 5 سنوات	41	26.7951	3.70553	
FBG	≥ 5 سنوات	99	203.8182	63.10347	0.170
	< 5 سنوات	41	220.0732	64.53967	
HbA1c	≥ 5 سنوات	82	8.5700	1.54734	0.097
	< 5 سنوات	39	9.0808	1.62066	
CRP	≥ 5 سنوات	53	3.2264	2.49370	0.006
	< 5 سنوات	24	5.2917	3.01416	

يُلاحظ من الجدول (34) أن قيم كل من العمر و CRP عند مجموعة المرضى المشخص لديهم DM منذ < 5 سنوات أعلى مما هي عليه عند المرضى المُشخَّص لديهم DM منذ ≥ 5 سنوات بفارق مهم إحصائياً حيث مستوى الدلالة عند 0.01، في حين لا يوجد اختلاف ذو أهمية إحصائية بين المجموعتين نسبةً لقيم الطول و BMI و FBG و HbA1c.

يوضّح الجدول (35) نتائج اختبار independent t-test لمقارنة متوسطات المُشعرات الرئوية المُجرّاة من قِبَل المرضى بين مجموعتي عينة الدراسة المُقسّمة حسب مدة الداء السكري.

الجدول (35) مقارنة متوسطات المُشعرات الرئوية بين مجموعتي عينة الدراسة المقسمة حسب مدة الداء السكري

المشعر	المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FVCr	$5 \geq$ سنوات	99	3.1225	.94070	0.005
	$5 <$ سنوات	41	2.6224	.98393	
FEV1r	$5 \geq$ سنوات	99	2.6437	.79771	0.004
	$5 <$ سنوات	41	2.2073	.83283	
FEF25-75r	$5 \geq$ سنوات	99	3.5312	1.01146	0.001
	$5 <$ سنوات	41	2.9220	.94656	

يُلاحظ من الجدول (35) أن قيم المُشعرات الرئوية عند مجموعة المرضى المُشخص لديهم DM منذ $5 <$ سنوات أقل مما هي عليه عند المرضى المُشخص لديهم DM منذ $5 \geq$ سنوات بفارق مهم إحصائياً حيث مستوى الدلالة عند 0.01.

2.4.2- تأثير درجة ضبط الداء السكري :

صُنِّف المرضى حسب قيم HbA1c إلى ثلاث مجموعات:

المجموعة الأولى شملت المرضى الذين لديهم $HbA1c \geq 7\%$.

المجموعة الثانية شملت المرضى الذين لديهم $HbA1c < 7\%$ و $\geq 8\%$.

المجموعة الثالثة شملت المرضى الذين لديهم $HbA1c < 8\%$.

تم استخدام الاختبار independent t-test لدراسة تأثير درجة ضبط الداء السكري في الأشهر الثلاث الماضية على وظائف الرئة.

يوضح الجدول (36) قيم وظائف الرئة عند مرضى المجموعة الأولى مقارنةً بالقيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول.

الجدول (36) مقارنة قيم وظائف رئة المرضى الذين لديهم $HbA1c \geq 7\%$ مع القيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1r	9	2.3256	.55642	.161
FEV1n		2.4800	.37733	
FVCr	9	2.7922	.64946	.019
FVCn		3.2033	.63370	
FEF25-75r	9	3.0933	.65431	.112
EFE25-75n		3.4422	.78652	

يُلاحظ من الجدول (36) أن قيم FVC عند المرضى أقل من القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول بفارق مهم إحصائياً حيث مستوى الدلالة عند 0.05، في حين لا يوجد اختلاف مهم إحصائياً بالنسبة لقيم باقي المُشعرات الرئوية.

يوضح الجدول (37) قيم وظائف الرئة عند مرضى المجموعة الثانية مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول:

الجدول (37) مقارنة قيم وظائف رئة المرضى الذين لديهم HbA1c < 7% و $\geq 8\%$ مع القيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1r	41	2.7339	.94011	.000
FEV1n		2.9293	.84889	
FVCr	41	3.2566	1.04106	.000
FVCn		3.5944	.95963	
FEF25-75r	41	3.6412	1.17771	.055
EFE25-75n		3.7783	1.06703	

يُلاحظ من الجدول (37) أن قيم FVC و FEV1 أدنى عند المرضى بالمقارنة مع القيم المتوقعة بفارق مهم إحصائياً حيث مستوى الدلالة عند 0.01، في حين لا يوجد اختلاف ذو أهمية إحصائية نسبةً لقيم FEF25-75.

يوضح الجدول (38) قيم وظائف الرئة عند مرضى المجموعة الثالثة مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول:

الجدول (38) مقارنة قيم وظائف رئة المرضى الذين لديهم $HbA1c < 8\%$ مع القيم المعيارية

المشعر	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
FEV1r	71	2.4251	.78322	.000
FEV1n		2.7831	.72678	
FVCr	71	2.8332	.98088	.000
FVCn		3.4415	.88778	
FEF25-75r	71	3.1807	.97507	.000
EFE25-75n		3.6000	.94356	

يُلاحظ من الجدول (38) أن قيم جميع المُشعرات الرئوية أدنى عند المرضى بالمقارنة مع القيم المتوقعة بفارق مهم إحصائياً حيث مستوى الدلالة عند 0.01.

تمت مقارنة متوسطات FVC باستخدام اختبار independent t-test في مرضى المجموعة الثالثة بعد تصنيفها تبعاً لتوزيع كلٍ من الجنس، ونمط DM، والعلاج الحالي، ومدة DM، كما يوضحه الجدول (39).

الجدول (39) مقارنة قيم FVC في مجموعة المرضى الذين لديهم HbA1c < 8% بعد تصنيفها تبعاً لتوزيع كلٍ من الجنس، ونمط DM، والعلاج الحالي، ومدة DM

مستوى الدلالة	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد		
.001	.70086	3.6853	30	ذكور	الجنس
	.62015	2.2098	41	إناث	
.126	.70968	3.2167	9	DM1	نمط DM
	1.00657	2.7776	62	DM2	
.134	.90759	2.9872	40	≥ 5 سنوات	مدة DM
	1.04960	2.6345	31	< 5 سنوات	
.812	.89523	2.8750	22	أنسولين	العلاج الحالي
	1.02533	2.8145	49	خافضات	

يُلاحظ من الجدول (39) أن قيم FVC عند الذكور أعلى مما هي عليه عند الإناث بفارق مهم إحصائياً، حيث مستوى الدلالة عند 0.01 (ضمن مجموعة المرضى الذين لديهم HbA1c < 8%)، في حين لا يوجد اختلاف مهم إحصائياً تبعاً لنمط DM ومدته وعلاجه الحالي.

5.2- دراسة العلاقة بين المُشعرات الرئوية وكل من مدة الداء السكري وشدته وقيم CRP والعمر والطول:

يوضّح الجدول (40) نتيجة اختبار Pearson Correlation لدراسة العلاقة بين المشعرات الرئوية وكلّ من العمر والطول ومدة DM وFBG وHbA1c وCRP.

الجدول (40) دراسة العلاقة بين المشعرات الرئوية وكلّ من العمر والطول ومدة DM وFBG وHbA1c وCRP.

FEV1r	FVCr		
-.414-	-.372-	معامل بيرسون	العمر
.000	.000	مستوى الدلالة	
140	140	العدد	
.648	.720	معامل بيرسون	الطول
.000	.000	مستوى الدلالة	
140	140	العدد	
-.359-	-.347-	معامل بيرسون	مدة DM
.000	.000	مستوى الدلالة	
140	140	العدد	
-.148-	-.183-	معامل بيرسون	FBG
.082	.030	مستوى الدلالة	
140	140	العدد	
-.209-	-.232-	معامل بيرسون	HbA1c
.022	.011	مستوى الدلالة	
121	121	العدد	
-.424-	-.432-	معامل بيرسون	CRP
.000	.000	مستوى الدلالة	
77	77	العدد	

يُلاحظ من الجدول (40) مايلي:

- وجود علاقة سلبية هامة إحصائياً بين المُشعرات الرئوية والعمر.
- وجود علاقة إيجابية هامة إحصائياً بين المُشعرات الرئوية والطول.
- وجود علاقة سلبية هامة إحصائياً بين المُشعرات الرئوية ومدة DM.
- وجود علاقة سلبية هامة إحصائياً بين FVC وكلّ من FBG وHbA1c.
- وجود علاقة سلبية هامة إحصائياً بين المُشعرات الرئوية وCRP.

يوضّح الجدول (41) نتيجة اختبار Mann Whitney U لدراسة قيم FVC المُجرّاة عند الذكور مقارنةً بقيمها عند الإناث في كامل عينة الدراسة.

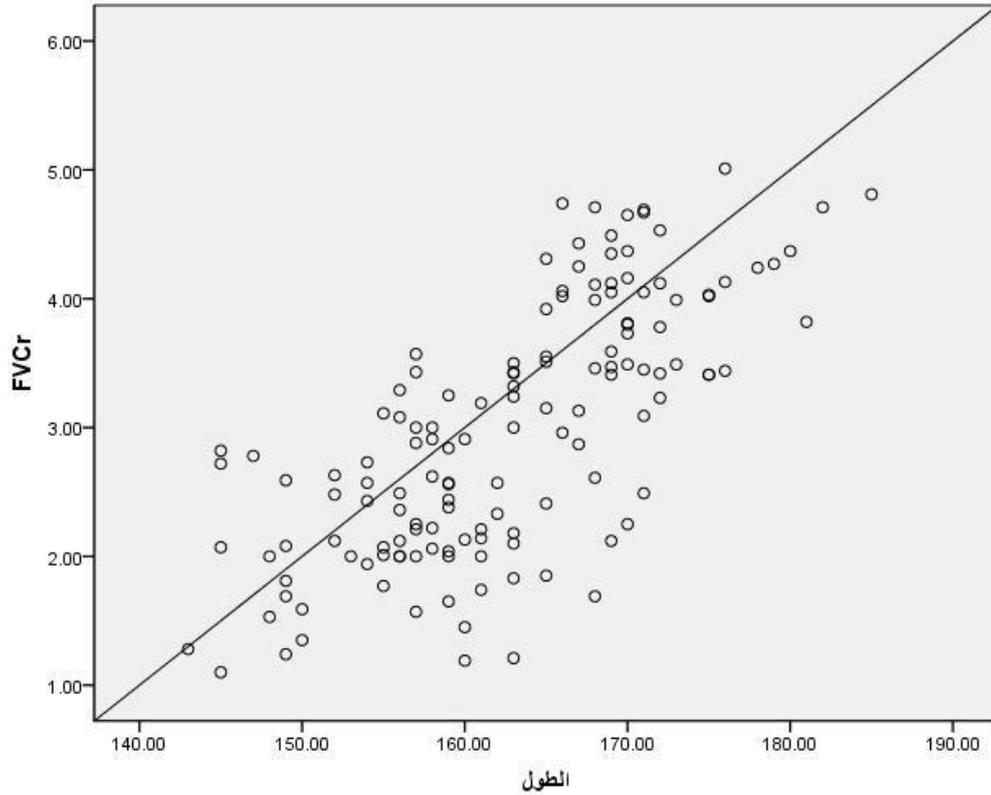
الجدول (41) قيم FVC المُجرّاة من قِبَل الذكور بالمقارنة مع قيم FVC المُجرّاة من قِبَل الإناث

الجنس	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
الذكور	56	3.80	0.708	0.000
الإناث	84	2.42	0.707	
الكلي	140	2.97	0.977	

يُلاحظ من الجدول (41) أن قيم FVC أعلى عند الذكور مقارنةً مع الإناث بفارق مهم إحصائياً حيث أن مستوى الدلالة عند 0.01.

يوضّح الشكل (21) العلاقة الايجابية بين قيم FVC المُجرّاة من قِبَل المرضى (FVCr) والطول.

الشكل (21) العلاقة بين FVCr والطول



ذكرنا في الجدول (40) وجود علاقة عكسية هامة إحصائياً بين المشعرات الرئوية ومدة الداء السكري، قمنا بدراسة هذه العلاقة بعد ضبط العوامل الأخرى المؤثرة على المشعرات الرئوية باستخدام اختبار Partial Correlations، يوضح الجدول (42) النتائج.

الجدول (42) تأثير مدة DM على وظائف الرئة بعد ضبط مختلف المتغيرات

FEF25-75r	FEV1/FVC%r	FEV1r	FVCr		
-0.390	-0.346	-0.359	-0.347	معامل بيرسون	مدة DM
.000	.000	.000	.000	مستوى الدلالة	
-0.401	-0.347	-0.406	-0.421	Correlation	بعد ضبط الطول
.000	.000	.000	.000	مستوى الدلالة	
-0.289	-0.285	-0.269	-0.266	Correlation	بعد ضبط العمر
.001	.001	.001	.002	مستوى الدلالة	
-0.377	-0.309	-0.343	-0.311	Correlation	بعد ضبط HbA1c
.000	.001	.000	.001	مستوى الدلالة	
-0.378	-0.339	-0.345	-0.330	Correlation	بعد ضبط FBG
.000	.000	.000	.000	مستوى الدلالة	
-0.296	-0.303	-0.236	-0.156	Correlation	بعد ضبط CRP
.009	.008	.040	.177	مستوى الدلالة	

يلاحظ من الجدول (42) أن العلاقة بين المشعرات الرئوية ومدة الداء السكري بقيت علاقة هامة إحصائياً رغم ضبط كلٍ من العمر والطول و FBG و HbA1c، إلا أن العلاقة زالت بالنسبة لـ FVC بعد ضبط CRP.

يمكن تلخيص النتائج على النحو التالي:

- 1- وجود تدني في وظائف الرئة لدى المصابين بالداء السكري مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول، وذلك بفارق ذو قيمة إحصائية هامة.
- 2- كان تدني وظائف الرئة لدى السكريين بشكلٍ رئيسٍ من نموذج الداء الحاصر، مع وجود نسبة قليلة من نموذج الداء الساد على مستوى القصيبات الانتهائية.
- 3- يُعدّ اعتلال الأعصاب الذاتية عاملاً مهماً في حدوث تدني وظائف الرئة لدى المرضى السكريين، كما أن اعتلال الأوعية الدقيقة عامل مهم في حدوث هذا التدني، وكانت درجة التدني أشد عند اجتماع العاملين معاً.
- 4- يُعدّ الانتهاب الجهازى المزمن منخفض الدرجة عاملاً مهماً في حدوث تدني وظائف الرئة لدى المرضى السكريين.
- 5- تتناسب السعة الحيوية القصوى FVC تناسباً طردياً مع الطول، وعكسياً مع العمر ومدة الداء السكري ودرجة ضبطه، وتكون قيمها عند الإناث أقل منها عند الذكور بفارق هام إحصائياً.

رابعاً: مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية:

تأتي هذه الدراسة كواحدة من الدراسات السريرية التي هدفت إلى استقصاء الجهاز التنفسي كهدفٍ لتأثيرات الداء السكري واختلاطاته.

شملت الدراسة 140 فرداً (56 ذكراً و84 أنثى) من المرضى المصابين بالداء السكري بعمر 18-75 سنة، تم اختيارهم من المرضى المراجعين للعيادة الغدية أو المقبولين في الشعبة الغدية في مستشفى المواساة والأسد الجامعيين وهما من المشافي المرجعية ليس في العاصمة دمشق وإنما على مستوى القطر كله.

درست العلاقة بين الداء السكري ووظائف الرئة بدقة بعد استبعاد كل ماقد يؤثر على وظائف الرئة (لأسيما التدخين ووجود أمراض رئوية أو مهنية وكذلك الأدوية)، ربما ذلك يعطي النتائج قوة ومصداقية.

تبيّن بالدراسة وجود تدنٍ هامٍ إحصائياً في وظائف الرئة لدى المرضى السكريين مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول، الأمر الذي يتماشى مع اعتبار الرئتين عضواً هدفاً لاختلاطات الداء السكري لانتقل أهميةً عن باقي اختلاطاته الجهازية.

توجد في الأدب الطبي دراسات كثيرة تبحث في آليات تأثير السكري على وظائف الرئة، كانت الخطوة التالية في الدراسة الحالية محاولة البحث في بعض هذه الآليات كاعتلال الأوعية الدقيقة واعتلال الأعصاب الذاتية والالتهاب الجهازية المزمن منخفض الدرجة.

أولاً: اعتلال الأوعية الدقيقة: يُسبب اعتلال الأوعية الدقيقة تدنياً في وظائف الرئة نتيجة إحدائه زيادة في ثخانة الغشاء القاعدي الشعيري الرئوي وبالتالي نقص سعة الانتشار في منطقة التبادل الغازي.

وُجد اعتلال الأوعية الدقيقة لدى نصف أفراد العينة (73 مريضاً)، منهم 47 مريضاً لديه اعتلال أوعية دقيقة معزول، و 26 مريضاً لديه اعتلال أوعية دقيقة مع اعتلال عصبي ذاتي مرافق.

تمّت دراسة وظائف الرئة لهاتين المجموعتين (كلٌّ على حدة) فتبين وجود تدنٍ هامٍ إحصائياً في وظائف الرئة بالمقارنة مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول، الأمر الذي يشير لدور اعتلال الأوعية الدقيقة في تدني وظائف الرئة لدى السكريين.

كما تمّت مقارنة قيم وظائف الرئة المُجرّاة من قِبَل المرضى في كل مجموعة من هاتين المجموعتين مع قيمها المُجرّاة عند مرضى المجموعة الثالثة (غير المختلطين وعائياً و/أو عصبياً) ، فتبين وجود تدنٍ هامٍ إحصائياً في وظائف رئة المرضى المصابين باختلاطات وعائية دقيقة (المجموعة الأولى)، مع زيادة شدة هذا التدني عند وجود اعتلال عصبي مرافق للاعتلال الوعائي (المجموعة الثانية)، من الجدير بالذكر هنا أنه يصعب في الدراسة المقطعية المُستعرضة ضبط كافة العوامل التي من الممكن أن تؤثر على وظائف الرئة، فقد وجدنا اختلافاً ذا أهمية إحصائية بين متوسطات كلٍّ من العمر ومدة تشخيص الداء السكري و FBG و HbA1c و CRP بين مجموعات الاعتلال الوعائي والعصبي.

تتماشى نتائج الدراسة الحالية من حيث دور الإصابة الوعائية الدقيقة مع دراسة Shafiee وزملائه (2013) المُجرّاة على 40 سيدة مصابة بالسكري نمط 2 ليس لديهن اعتلال كلية سكري، و40 سيدة مصابة بالسكري نمط 2 لديهن اعتلال كلية سكري، تمّت مقارنة وظائف الرئة لديهن مع 40 سيدة طبيعية، فتبين وجود تدنٍ هامٍ إحصائياً لدى السيدات المختلطات كلياً بالمقارنة مع مجموعة الشاهد، في حين لم تبدِ قيم وظائف الرئة اختلافاً هاماً عند السيدات غير المختلطات كلياً مقارنةً مع مجموعة الشاهد⁽²⁹⁾.

لكن دراسة Kapoor وزملائه (2015) التي أظهرت تدنياً صريحاً في قيم وظائف الرئة عند مرضى الداء السكري من النمط 2 مقارنةً بمجموعة من الأشخاص الأصحاء، لم تستطع اقتراح أن اعتلال الأوعية الدقيقة عامل مُسبّب لهذا التدني، فعندما قورنت قيم وظائف الرئة لدى السكريين الذين لديهم اختلالات وعائية دقيقة مع قيم وظائف الرئة المُجرّاة من قِبَل السكريين غير المصابين باعتلالات وعائية تبيّن عدم وجود فرق هامٍ إحصائياً بين المجموعتين⁽⁷⁴⁾.

ثانياً: اعتلال الأعصاب الذاتية: حوالي ثلث أفراد العينة (48 مريضاً) لديهم اعتلال عصبي ذاتي، منهم 22 مريضاً لديه اعتلال أعصاب ذاتية معزول، و26 مريضاً لديه اعتلال عصبي ذاتي مع اعتلال أوعية دقيقة مرافق.

تمّت دراسة وظائف الرئة لمجموعة المرضى المصابين باعتلال أعصاب ذاتية معزول، فتبين وجود تدنٍ هامٍ إحصائياً بالمقارنة مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول، الأمر الذي يشير لدور اعتلال الأعصاب الذاتية في تدني وظائف الرئة لدى السكريين.

كما تمّت مقارنة قيم وظائف الرئة المُجرّاة من قِبَل المرضى المصابين باعتلال أعصاب ذاتية مع وظائف الرئة المُجرّاة من قِبَل المرضى غير المختلطين وعائياً أو عصبياً، فتبين وجود تدنٍ هامٍ إحصائياً في وظائف رئة المرضى المختلطين عصبياً، مع زيادة شدة هذا التدني عند وجود اعتلال وعائي مرافق للاعتلال العصبي. كان من الصعب أيضاً ضبط كافة العوامل التي من الممكن أن تؤثر على وظائف الرئة، فقد وجدنا اختلافاً ذا أهمية إحصائية بين متوسطات كلٍ من العمر ومدة تشخيص الداء السكري و FBG و HbA1c و CRP بين مجموعات الاعتلال الوعائي والعصبي.

وجدنا بالمقارنة بين قيم وظائف الرئة المُجرأة من قِبَل المرضى المُختلطين عصبياً مع قيم وظائف الرئة المُجرأة من قِبَل المرضى المُختلطين وعائياً، أن وظائف رئة المرضى المُختلطين عصبياً كانت أدنى مما هي عليه عند المُختلطين وعائياً، لا يمكن تفسير هذه النتيجة في ضوء وجود اختلاف بين المجموعتين من حيث العوامل المؤثرة على وظائف الرئة سابقة الذكر.

مايوكد تأثير اعتلال الأوعية الدقيقة واعتلال الأعصاب الذاتية على وظائف الرئة لدى السكريين، هو عدم وجود اختلاف مهم إحصائياً في قيم وظائف الرئة لدى المرضى السكريين غير المختلطين وعائياً ولا عصبياً (45 مريضاً) بالمقارنة مع القيم المتوقعة حسب الجنس والعمر والطول.

يُسبب اعتلال الأعصاب المُعصبة للعضلات التنفسية تدنٍ في وظائف الرئة بسبب إحداثه نقصاً في قوة هذه العضلات، وبالتالي حصراً لحجوم الرئتين أثناء التنفس.

تمّ تأكيد نقص قوة العضلات التنفسية التالٍ لاعتلال الأعصاب الذاتية لدى السكريين في عدة دراسات:

(أ) دراسة برازيلية (2011) شملت مرضى داء سكري من النمط 2 أُجري لهم تقييم قوّة العضلات التنفسية الشهيقية والزفيرية عبر قياس كلٍ من الضغط الشهيق السكوني الأعظمي (PImax) Maximum Static Inspiratory Pressure والضغط الزفيري السكوني الأعظمي (PEmax) Maximum Static Expiratory Pressure على الترتيب، تمّ استخدام نوع خاص من أجهزة السيرومتر يقيس الضغوط بوحدة سم ماء، خلّصت الدراسة إلى أن PImax عند المرضى السكريين المصابين باعتلال الأعصاب الذاتية كانت أقل مقارنةً بالسكريين غير المصابين باعتلال عصبي ذاتي وبفارق كبير وصل حتى 22%، في حين لم تُبدِ قيم PEmax فارقاً هاماً بين المجموعتين⁽⁵⁵⁾.

(ب) دراسة ألمانية (2008) شملت مرضى داء سكري من النمط 2 أُجري لهم تقييم قوّة عضلة الحجاب الحاجز عبر قياس الضغط النفضي عبر الحجابي Twitch (TwPdi) Transdiaphragmatic Pressure، تمّ قياس TwPdi بشكل غير مباشر عبر قياس كل من الضغط النفضي المريئي Twitch Esophageal Pressure

(TwPes) والضغط النفسي المَعدي Twitch Gastric Pressure (TwPga)، TwPes و TwPga هي قيم يتم تسجيلها أثناء إجراء تحريض مغناطيسي أمامي للعصب الحجابي ثنائي الجانب Bilateral Anterior Magnetic Phrenic Nerve Stimulation، خلّصت الدراسة إلى أن قيم TwPdi عند المرضى السكريين المصابين باعتلال عصبي ذاتي متوسط أو شديد كانت أقل مقارنةً بالسكريين غير المصابين باعتلال عصبي أو المصابين باعتلال عصبي خفيف، وبفارق مهم إحصائياً⁽⁵⁶⁾.

ثالثاً: الالتهاب الجهازى المزمن منخفض الدرجة: حوالي ثلث أفراد العينة (50 مريضاً) لديهم CRP طبيعي، مقابل 17% (27 مريضاً) لديهم CRP يتماشى مع التهاب جهازى مزمن.

أظهرت دراسة وظائف الرئة لكلتا المجموعتين (كلّ على حدة) وجود تدنٍ هام إحصائياً في قيم وظائف الرئة بالمقارنة مع القيم المتوقعة حسب الجنس والعمر والطول، يمكن تفسير التدني في مجموعة ال CRP الطبيعي بوجود مرضى لديهم اعتلال وعائي أو عصبي ضمن المجموعة.

لذلك تمّت مقارنة قيم وظائف الرئة المُجرّاة من قِبَل المرضى في كلتا المجموعتين بعد تحقيق التكافؤ بينهما في بعض العوامل التي تؤثر على وظائف الرئة بما فيها وجود الاعتلال الوعائي و/ أو العصبي، فكانت النتيجة وجود تدنٍ هام إحصائياً في قيم وظائف الرئة لدى المرضى الذين لديهم قيم CRP بين 4-9 ملغ/ل، الأمر الذي يشير لدور الالتهاب الجهازى المزمن منخفض الدرجة في تدني وظائف الرئة لدى السكريين.

جاءت هذه النتيجة متماشية من نتائج دراسة The Strong Heart Study (2011) المُجرّاة على مرضى الداء السكري نمط 2 والمتلازمة الاستقلابية، حيث وجدت أن قيم CRP عالي الحساسية (hs CRP) عند المرضى السكريين الذين لديهم تدني في وظائف الرئة أعلى مما هي عليه عند السكريين الذين لديهم وظائف رئة طبيعية، وأن هذا التدني يزداد مع زيادة قيم hs CRP⁽⁴⁴⁾.

وكذلك تماشت مع نتائج دراسة Fogarty وزملائه (2007) والتي أظهرت ارتفاعاً في قيم CRP والفيبرينوجين لدى المصابين بالداء السكري الذين لديهم تدنٍ في وظائف الرئة⁽⁴¹⁾.

ذكرت دراسة Goldman (2003) وجود ارتفاع في مستويات Leukotriene B4 بمعدل أربعة أضعاف لدى مرضى الداء الرئوي الساد المزمن Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) المصابين بالداء السكري مقارنةً بمرضى الـ COPD غير السكريين⁽⁴⁵⁾.

لكن لم تظهر دراسة NHNES III (2008) علاقة بين ارتفاع CRP وتدني قيم FVC⁽⁴⁶⁾، كذلك نفت احتمال وجود الآلية الالتهابية دراسة Liu وزملائه (2008) لكن بدراسة مشعر غير CRP حيث أظهرت أن مستويات الكريات البيض في الغسالة السنخية القصبية عند غير المدخنين من مرضى الداء السكري سواء نمط 1 أو 2 كانت طبيعية⁽⁴⁷⁾.

تبين في الدراسة الحالية أن 42.1% من أفراد العينة لديهم $FVC > 80\%$ مقابل $57.9\% \leq$ 80%، ما يعني أن 42.1% من المرضى (59 مريضاً) لديهم تدنٍ في وظائف الرئة من النموذج الحاصر، وهذا يؤكد علاقته مع الداء السكري، فكما ذكرنا في القسم النظري، معظم الآليات المتهمة في تأثيرها على الرئتين تُسبب حصرًا في حجوم الرئتين ونقصاً في سعة الانتشار على مستوى الغشاء التنفسي.

توزعت درجة الإصابة في مجموعة الداء الرئوي الحاصر حسب قيم $FEV1\%$ إلى 81.4% لديهم $FEV1\% \leq 70\%$ ، ما يعني أن الداء الرئوي الحاصر ذو درجة خفيفة، و 18.6% لديهم $FEV1\%$ تتراوح بين 60-69%، ما يعني أن الداء الرئوي الحاصر ذو درجة متوسطة، في حين لا يوجد أي مريض لديه $FEV1\% > 60\%$ ، أي أنه لا يوجد أي مريض لديه داء حاصر شديد.

جميع أفراد عينة الدراسة لديهم $FEV1/FVC\% \leq 70\%$ ، وهذا يتماشى أيضاً مع الداء الرئوي الحاصر، كما أنه يشير لعدم وجود أي مريض لديه داء رئوي ساد على مستوى الطرق الهوائية المركزية (الكبيرة).

97.14% من قيم $FEF25-75\%$ كانت $\leq 65\%$ أي أنها طبيعية، في حين 2.86% من إجمالي العينة لديهم $FEF25-75\% > 65\%$ ، الأمر الذي يدل على وجود داء رئوي ساد على مستوى الطرق الهوائية المحيطة (القُصبيات التنفسية).

تبيّن أن جميع المرضى الذين لديهم $FEF_{25-75} > 65\%$ لديهم أيضاً $FVC > 80\%$ مايدل على وجود داء رئوي مختلط (داء حاصر مع داء ساد مُرافق)

تمّت مقارنة متوسطات كلٍ من العمر ومدة الداء السكري وFBG وHbA1c وCRP بين مجموعة المرضى الذين لديهم الداء الحاصر مع المرضى السكريين الطبيعيين، كانت النتيجة أن متوسطات جميع هذه المتغيرات أعلى في مجموعة الداء الحاصر مما هي عليه في مجموعة السكريين الطبيعيين بفارق مهم إحصائياً، الأمر الذي يؤكد أن هذه المتغيرات تلعب دوراً هاماً في إحداث تدنٍ في وظائف الرئة لدى السكريين.

في دراسة Adeyeye وزملائه (2014) المُجرّاة على 200 مريضاً سكرياً من النمط 2، تبيّن أن 38% من السكريين لديهم داء رئوي حاصر، و11% لديهم داء رئوي ساد على مستوى الطرق الهوائية المركزية، و8% لديهم داء رئوي مختلط، في حين لم تُقيّم FEF_{25-75} لمعرفة وجود داء رئوي ساد على مستوى القصبيات الانتهائية⁽⁷⁵⁾.

كذلك توصّل Yadav وزملاؤه (2013) في دراستهم المُجرّاة على 30 مريضاً سكرياً من النمط 2، إلى أن 73.3% من المرضى لديهم داء رئوي حاصر، و6.6% لديهم داء رئوي ساد على مستوى القصبيات الانتهائية⁽⁷⁶⁾.

وتوصّل Kumari وزملاؤه (2011) في دراستهم التي أُجريت على 90 مريضاً سكرياً من النمط 2، أن 70% من المرضى كان لديهم داء رئوي حاصر، و12% لديهم داء رئوي ساد على مستوى القصبيات الانتهائية⁽⁷⁷⁾.

أما بالنسبة للدراسات التي أُجريت على مرضى الداء السكري نمط 1 نذكر دراسة Suresh وزملائه (2011) والتي شملت 39 مريضاً سكرياً، تبيّن في هذه الدراسة أن 43.6% من المرضى لديهم داء رئوي حاصر، مقابل 7.7% لديهم داء رئوي ساد على مستوى القصبيات الانتهائية⁽⁷⁸⁾.

يُلاحظ من عرض الدراسات أعلاه زيادة نسبة الإصابة السادة للقصبيات الإنتهائية في تلك الدراسات نسبةً للدراسة الحالية علماً أنها اعتمدت نفس معايير الاستبعاد المُستخدمة في هذه الدراسة، قد يكون ذلك ناتجاً عن اختلاف العرق بين الدراسات حيث أن الدراسات أعلاه أُجريت في نيجيريا والهند.

عندما تمّت دراسة قيم وظائف الرئة عند المرضى الذين لديهم داء سكري منذ ≥ 5 سنوات بالمقارنة مع القيم المتوقعة حسب الجنس والعمر والطول، وجدنا تدنياً هاماً إحصائياً في وظائف الرئة، الأمر الذي شوهد أيضاً في مجموعة المرضى الذين لديهم داء سكري مُشخص منذ < 5 سنوات.

تمّت مقارنة قيم وظائف الرئة المُجرأة من قِبَل المرضى في كلتا المجموعتين، فوجدنا أن قيم وظائف الرئة لدى المرضى الذين لديهم داء سكري مُشخص منذ < 5 سنوات أقل مما هي عليه مقارنةً مع قيم وظائف الرئة لدى المرضى الذين لديهم داء سكري مُشخص منذ ≥ 5 سنوات بفارق مهم إحصائياً، أيضاً يُعدّ من الصعب اعتماد نتيجة هذه المقارنة بسبب وجود اختلافات مهمة إحصائياً في متوسطات العمر و CRP بين المجموعتين، لكن أظهر تقصي شكل العلاقة إن وجدت بتطبيق اختبار Pearson Correlation وجود علاقة مهمة إحصائياً بين مدة الداء السكري وتدني وظائف الرئة، مع استمرار الأهمية الإحصائية لهذه العلاقة باستخدام اختبار Partial Correlation بعد ضبط العلاقة بحذف تأثير عدة متغيرات مؤثرة كالعمر والطول و FBG و HbA1c. من الملفت للانتباه أن هذه العلاقة زالت بالنسبة لقيم FVC بعد الضبط بحذف تأثير قيم CRP، الأمر الذي يؤكد مجدداً على أهمية الالتهاب الجهازى المزمن في إحداث تدنٍ في وظائف الرئة لدى السكريين.

جاءت هذه النتيجة متماشية مع نتيجة دراسة Zineldin وزملاؤه (2015) المُجرأة على مرضى داء سكري من النمط 2، حيث وجدت أن قيم وظائف الرئة تقل كلما زادت مدة تشخيص الداء السكري⁽⁷⁹⁾، أما دراسة Adeyeye وزملاؤه (2014) فوجدت علاقة إحصائية مهمة بين مدة الداء السكري ووظائف الرئة نسبةً لقيم FEV1 فقط أما باقي المُشعرات الرئوية فلا يوجد علاقة⁽⁷⁵⁾.

بالمقابل لم تجد دراستي Suresh وزملائه (2011)⁽⁷⁸⁾ و Al-Habbo وزملائه (2012)⁽⁸⁰⁾ علاقةً بين مدة الداء السكري وتدني وظائف الرئة.

عندما تمت دراسة قيم وظائف الرئة عند المرضى الذين لديهم $HbA1c \geq 7\%$ بالمقارنة مع القيم المتوقعة حسب الجنس والعمر والطول، وجدنا تدنياً هاماً إحصائياً في قيم FVC فقط، أما مجموعة المرضى الذين لديهم $HbA1c < 7$ و $\geq 8\%$ فكان التدني يشمل كلاً من FVC و FEV1، شمل التدني كامل المشعرات الرئوية في مجموعة المرضى ذوي قيمة $HbA1c < 8\%$.

أظهر اختبار Pearson Correlation أن ضبط الداء السكري يؤثر بشكلٍ رئيس على قيم FVC، في حين تأثيره على باقي المشعرات الرئوية يبقى محدوداً، وهذا يتماشى مع دور الداء السكري غير المضبوط في إحداث حصراً في حجوم الرئتين.

أظهرت دراسة Zineldin وزملائه (2015) أن قيم وظائف الرئة تقل كلما ساء ضبط الداء السكري⁽⁷⁹⁾، أما Dennis وزملائه (2010) فقد انتهوا مثل الدراسة الحالية إلى وجود علاقة سلبية هامة إحصائياً بين درجة ضبط الداء السكري ووظائف الرئة نسبةً لقيم FVC فقط أما بالنسبة لباقي المشعرات الرئوية فلا يوجد علاقة⁽⁸¹⁾.

لكن العديد من الدراسات لم تجد علاقةً بين درجة ضبط الداء السكري ووظائف الرئة مثل دراستي Adeyeye وزملائه (2014)⁽⁷⁵⁾ و Suresh وزملائه (2011)⁽⁷⁸⁾، تباين النتائج في العلاقة بين تدني وظائف الرئة ودرجة ضبط الداء السكري المُشاهد في بعض الدراسات قد يُفسر بأن $HbA1c$ يعكس ضبط الداء السكري في الشهرين الأخيرين فقط وليس منذ التشخيص.

يوضّح الجدول (43) مقارنة بين دراستنا وبعض الدراسات العالمية التي اعتمدت نفس مبدأ دراستنا، من حيث مكان الإجراء وعام الإجراء وحجم العينة ومواصفاتها والنتائج:

الجدول (43) ملخص نتائج بعض الدراسات العالمية التي تناولت العلاقة بين الداء السكري ووظائف الرئة مقارنةً مع القيم المتوقعة حسب العمر والجنس والطول

الدراسة	عام إجرائها	مكان إجرائها	حجم العينة	مواصفات العينة	العلاقة بين السكري ووظائف الرئة	تأثير مدة السكري	تأثير درجة ضبط السكري
الدراسة الحالية	2015	سوريا	140	ذكور وإناث بعمر 75-18 سنة DM1 و DM2	يوجد علاقة	يوجد علاقة	يوجد علاقة
Adeyeye OO et al ⁽⁷⁵⁾	2014	نيجيريا	200	ذكور وإناث بعمر 90-19 سنة فقط DM2	يوجد علاقة	يوجد علاقة نسبةً لقيم FEV1 فقط أما باقي المُشعرات فلا علاقة	لا يوجد علاقة
Kabali B et al ⁽⁸²⁾	2013	الهند	60	ذكور وإناث بعمر 40-15 سنة فقط DM1	يوجد علاقة	يوجد علاقة نسبةً لقيم FEV1 فقط أما باقي المُشعرات فلا علاقة	لم يُقَيِّم
Dennis RJ et al ⁽⁸¹⁾	2010	كولومبيا	495	ذكور وإناث بعمر 65-35 سنة فقط DM2	يوجد علاقة	يوجد علاقة نسبةً لقيم FVC فقط أما باقي المُشعرات فلا علاقة	يوجد علاقة نسبةً لقيم FVC فقط أما باقي المُشعرات فلا علاقة
دراسة Fremantle ⁽⁸³⁾	2004	غربي أوروبا	495	ذكور وإناث بعمر 85-25 سنة فقط DM2	يوجد علاقة	يوجد علاقة	يوجد علاقة

يوضّح الجدول (44) ملخّص نتائج بعض الدراسات العالمية التي تناولت العلاقة بين الداء السكري ووظائف الرئة بالمقارنة مع عينة من الأشخاص الأصحاء ظاهرياً، من حيث مكان الإجراء و عام الإجراء وحجم العينة ومواصفاتها والنتائج:

الجدول (44) ملخص نتائج بعض الدراسات العالمية التي تناولت العلاقة بين الداء السكري ووظائف الرئة (دراسات نموذج حالة-شاهد)

الدراسة	عام إجرائها	مكان إجرائها	حجم العينة	مواصفات العينة	العلاقة بين السكري ووظائف الرئة	تأثير مدة السكري	تأثير شدة السكري
Kapoor D et al ⁽⁷⁴⁾	2015	الهند	90 حالة 90 شاهد	ذكور وإناث بعمر 35-78 سنة DM2 فقط	يوجد علاقة	يوجد علاقة	لا يوجد علاقة
Zineldin MA et al ⁽⁷⁹⁾	2015	مصر	45 حالة 45 شاهد	ذكور بمتوسط عمر 52 سنة فقط DM2	يوجد علاقة	يوجد علاقة	يوجد علاقة
Shafiee G et al ⁽²⁹⁾	2013	ايران	80 حالة 40 شاهد	إناث بمتوسط عمر 53.5 سنة فقط DM2	يوجد علاقة	لم يُقيّم	لم يُقيّم
Niazi S et al ⁽⁸⁴⁾	2013	الباكستان	100 حالة 60 شاهد	ذكور وإناث بمتوسط عمر 54 سنة فقط DM2	يوجد علاقة نسبةً لقيم FVC فقط أما باقي المُشعرات فلا علاقة	لم يُقيّم	لم يُقيّم
Al-Habbo D et al ⁽⁸⁰⁾	2012	العراق	70 حالة 45 شاهد	ذكور وإناث بعمر 17- 63 سنة DM1 و DM2	يوجد علاقة	لا يوجد علاقة	لم يُقيّم

بالمقابل لم تؤكد بعض الدراسات وجود أي علاقة بين الداء السكري ووظائف الرئة، مثل دراستي Fuso وزملاؤه المُجرأة على مرضى داء سكري من النمط 1⁽⁸⁵⁾، و Normative Aging المُجرأة على مرضى داء سكري من النمط 2⁽⁸⁶⁾، يمكن تفسير نتائج هذه الدراسات المتناقضة مع معظم الدراسات المُجرأة في هذا السياق إلى أن معظم عينات الدراسة فيهما كانت تشمل مرضى لديهم داء سكري مشخص حديثاً، ومضبوط، وغير مختلط وعائياً أو عصبياً.

خامساً: مُحددات الدراسة:

- 1- أُجريت الدراسة كمقارنة بين قيم المرضى والقيم المتوقعة لديهم، ولم تُجرى كدراسة حالة-شاهد وهي دراسة أقوى من الناحية الإحصائية.
- 2- صعوبة تقييم تأثيرات بعض العوامل بشكلٍ معزول على وظائف الرئة (ضبط جميع المتغيرات الأخرى) نظراً لصغر حجم العينة.
- 3- لم تُقيّم بعض العوامل المتهمّة في تأثيرها على الرئتين مثل الغلکزة اللاأنزيمية لبروتينات الرئتين وجدار الصدر المرهونة بارتفاع سكر الدم المزمن، الأمر الذي لم نَقم بتحريه لأنه يحتاج لمراقبة دورية في فترات محددة لضبط السكري واختبارات وظائف الرئة والدراسة الحالية مقطعية مستعرضة. كذلك لم يُدرس تأثير مقاومة الأنسولين و دور الليبتين بسبب الصعوبات المادية
- 4- أُجريت بعض التحاليل المخبرية في مشفيين باستخدام جهازين وليس جهازاً واحداً، ولم يكن بالإمكان المقارنة بين الجهازين بإجراء تحاليل لمجموعة من المرضى في كلتا المشفيين بأن واحد (صعوبة مادية).

سادساً: التوصيات:

1- نقترح قياس وظائف الرئة بشكلٍ روتيني لجميع مرضى الداء السكري، رغم أنه لا يوجد توصية بذلك بعد، إلا أنه من المنطق من الناحية العملية قياس وظائف الرئة لجميع السكريين، فهو اختبار بسيط وغير غازي ودقيق ويساهم في وضع تشخيص الأمراض الرئوية باكراً.

2- تقديم المزيد من العناية والاهتمام للمرضى السكريين المصابين بأمراض رئوية كالربو والداء الرئوي الساد المزمن، لأن الداء السكري يزيد من خطر الاستشفاء والثورات الحادة والوفيات.

3- إجراء المزيد من الدراسات لبحث العلاقة بين وظائف الرئة والداء السكري، وتقييم العوامل الأخرى المتهمّة في تأثيرها على الرئتين مثل:

أ- الغلکزة غير الأنزيمية لبروتينات الرئتين وجدار الصدر.

ب - المقاومة للأنسولين.

ج - الليبتين.

References

- 1- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*; 38(Suppl.1):S8–S16, (2015) .
- 2- World Health Organization. Fact sheet: Diabetes. No.312, January (2015).
- 3- American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care*; 38(Suppl.1):S58–S66, (2015).
- 4- Holt R, Hanley N. *Essential Endocrinology and Diabetes* 6th edition (2012).
- 5- West J.B. *Respiratory Physiology: The Essentials* 9th edition (2012).
- 6- Dushianthan A, Cusack R, Goss V, et al. Clinical Review: Exogenous Surfactant Therapy for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome – Where do we go from here? *Critical Care*; 16: 238, (2012).
- 7- Loscalzo J, *Harrison’s Pulmonary and Critical Care Medicine* 17th edition (2010).
- 8- Silbernagl S, Lang F. *Color Atlas of Pathophysiology* 2nd edition (2010).
- 9- Lalley PM. The aging respiratory system—Pulmonary structure, function and neural control. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. Volume 187, Issue 3, Pages 199–210, (2013).
- 10- Scanlon PD, Nakamura M, Hyatt RE. *Interpretation of Pulmonary Function Tests: a practical guide* 4th edition (2014).
- 11- Billings JL, Shahar E, Ohira T, et al. Lung Function and Ischemic Stroke Incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Chest* 130: 1642-49,(2006).
- 12- Mannino DM, Buist AS, Petty TL, et al. Lung Function and Mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 58(5): 388-93, (2003).

- 13- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative Strategies for Lung Function Tests. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. *Eur Respir*; 26(5):948 –68, (2005).
- 14- Wanger J, Clausen J.L, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. *Eur Respir*; 26(3):511–22, (2005).
- 15- Sell DR, Monnier VM. Molecular Basis of Arterial Stiffening: Role of Glycation . *Gerontology*;58(3):227-37, (2012).
- 16- Aronson D. Cross-linking of Glycated Collagen in the Pathogenesis of Arterial and Myocardial Stiffening of Aging and Diabetes. *J Hypertens* ; 21(1):3-12, (2003).
- 17- Popescu MR, Surlin P, Rauten AM, et al. Histological Analysis of Collagen Fibers in Patients with Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *Journal of Cytology & Histology*. doi: 10, S4:008, (2014).
- 18- Pitocco D, Fuso L, Zaccardi F, et al. The Diabetic Lung – A new Target Organ? *The Review of Diabetic Studies*. 9(1):23-35, (2012).
- 19- Surseh M, Preetham JK, Bandi HK, et al. Role of Duration of Diabetes on Ventilatory Capacities and Expiratory Flow Rates in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*. Vol 2, No.6, (2012).
- 20- Vsevolod Y, Polotsky JA, Wilson AS, et al. The Impact of Insulin-Dependent Diabetes on Ventilatory Control in the Mouse. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 163: 624–632, (2001).
- 21- Soro-Paavonen A, Watson AM, Li J, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) deficiency attenuates the development of atherosclerosis in diabetes. *Diabetes*; 57:2461-2469, (2008).
- 22- Dimarco E, Gray SP, Jandeleit-Dahm K. Diabetes Alters Activation and Repression of Pro- and Anti-Inflammatory Signaling Pathways in the Vasculature. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 4: 68, (2013).
- 23- Khan ZA, Farhangkhoe H, Chakrabarti S. Towards Newer Molecular Targets for Chronic Diabetic Complications. *Curr Vasc Pharmacol*; 4(1):45-57, (2006).

- 24- Yang J, Tan Y, Zhao F, et al. Angiotensin II Plays a Critical Role in Diabetic Pulmonary Fibrosis Most Likely via Activation of NADPH Oxidase-Mediated Nitrosative Damage. *Am J Physiol Endocrinol Metab*;301(1):E132-44, (2011).
- 25- Chance WW, Rhee C, Yilmaz C et al. Diminished Alveolar Microvascular Reserves in type 2 Diabetes Reflect Systemic Microangiopathy. *Diabetes Care*; 31: 1596-1601, (2008).
- 26- Hu Y, Ma Z, Guo Z, et al. Type 1 Diabetes Mellitus is an Independent Risk Factor for Pulmonary Fibrosis. *Cell Biochem Biophys*;70(2):1385-91, (2014).
- 27- Kuziemski K, Górska L, Jassem E, Dmochowska MA. Lung Microangiopathy in Diabetes. *Pneumonol Alergol Pol* ;77(4):394-9, (2009).
- 28- Shah SH, Sonawane P, Nahar P. Pulmonary Function Tests in type 2 Diabetes Mellitus and their Association with Glycemic Control and Duration of the Disease. *Lung India*; Vol 30, Issue 2, (2013).
- 29- Shafiee G, Rezaei N, Aghili R, et al. Alteration of Pulmonary Function in Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*; 12: 15, (2013).
- 30- Unlü M, Inanir S. Prolonged Lung Retention of Iodine-123-MIBG in Diabetic Patients. *J Nucl Med*; 39:116–118, (1998).
- 31- Kuziemski K, Specjalski K, Jassem E. Diabetic Pulmonary Microangiopathy - fact or fiction? *Polish Journal of Endocrinology*; Vol 62(2): 171-75, (2011).
- 32- Agarwal AS, Fuladi AB, Mishra G, Tayade BO. Spirometry and Diffusion Studies in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Their Association with Microvascular Complications. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*;Vol.52: 213-16, (2010).
- 33- Van der Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Annemie MWJ. Pulmonary Function in Diabetes –A Metaanalysis. *Chest*; 138(2):393-406, (2010).
- 34- Klein OL, Krishnan JA, Glick S, Smith LJ. Systematic review of the Association Between Lung Function and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*. 27, 977–987, (2010).

- 35- Mazière C., Mazière JC. Activation of Transcription Factors and Gene Expression by Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Free Radic. Biol. Med.* 46(2): 127–137, (2009).
- 36- Yang H, Mohamed ASS, Zhou SH. Oxidized Low-Density Lipoprotein, Stem Cells and Atherosclerosis. *Lipids Health Dis*; 11: 85, (2012).
- 37- Mehta, S. The Effects of Nitric Oxide in Acute Lung Injury. *Vascul Pharmacol*; 43: 390–403, (2005).
- 38- Van der Vliet A, Eiserich JP, Cross CE. Nitric Oxide: a pro Inflammatory Mediator in Lung Disease? *Respiratory Research*; 1:67-72, (2000).
- 39- Speyer CL, Neff TA, Warner RL, et al. Regulatory Effects of iNOS on Acute Lung Inflammatory Responses in Mice. *Am J Pathol*; 163: 2319–2328, (2003).
- 40- Sridulyakul P, Chakraphan D, Bhattarakosol P, Patumraj S. Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression in Systemic and Pulmonary Circulation of Streptozotocin Induced Diabetic Rats: comparison using image analysis. *Clin Hemorheol Microcirc*; 29: 423–428, (2003).
- 41- Fogarty AW, Jones S, Britton JR, et al. Systemic Inflammation and Decline in Lung Function in a general population: a prospective study. *Thorax*; 62: 515–520, (2007).
- 42- Coppola G, Corrado E, Muratorib I, et al. Increased Levels of C-Reactive Protein and Fibrinogen Influence the Risk of Vascular Events in Patients with NIDDM. *Int J Cardiol*; 106: 16–20, (2006).
- 43- Thompson AM, Zhang Y, Tong W. Association of Inflammation and Endothelial Dysfunction with Metabolic Syndrome, Prediabetes and Diabetes in Adults from Inner Mongolia, China. *BMC Endocrine Disorders*; 11: 16, (2011).
- 44- Dixon AE, Marion S, Schaefer C, et al. Obesity in Adults is Associated with Reduced Lung Function in Metabolic Syndrome and Diabetes, The Strong Heart Study. *Diabetes Care*; 34: 2306-2313, (2011).
- 45- Goldman MD. Lung Dysfunction in Diabetes. *Diabetes Care*; 26(6): 1915-1918, (2003).

- 46- Lee HM , Le TV , Lopez VA , Wong ND . Association of C-Reactive Protein with Reduced Forced Vital Capacity in a Nonsmoking U.S. Population with Metabolic Syndrome and Diabetes. *Diabetes Care*; 31 (10): 2000 – 2002, (2008).
- 47- Liu MC , Riese RJ , Van Gundy K , et al . Effects of Inhaled Human Insulin on Airway Lining Fluid Composition in Adults with Diabetes. *Eur Respir J*; 32 (1): 180 – 188, (2008).
- 48- Kaur N, Kishore L, Singh R. Diabetic Autonomic Neuropathy: Pathogenesis to Pharmacological Management. *J Diabetes Metab*; 5 (7): 402, (2014).
- 49- Kaparianos A, Argyropoulou E, Sampsonas F, et al. Pulmonary Complications in Diabetes Mellitus. *Chron Respir Dis*; 5: 101-108, (2008).
- 50- Bottini P, Scionti L, Santeusanio F, et al. Impairment of the Respiratory System in Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Nutr Metab*; 13(3):165-172, (2000).
- 51- Weisbrod CJ, Eastwood PR, Green DJ, et al. Abnormal Ventilatory Responses to Hypoxia in type 2 Diabetes. *Diabet Med*; 22: 563–568, (2005).
- 52- Tantucci C, Bottini P, Fiorani C, et al. Cerebrovascular Reactivity and Hypercapnic Respiratory Drive in Diabetic Autonomic Neuropathy. *J Appl Physiol*; 90(3): 889-896, (2001).
- 53- Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, et al. Sleep-disordered Breathing and type 2 Diabetes: A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 8: 2-12, (2008).
- 54- Antonelli Incalzi R, Giordano A, Maiolo C, et al. Neuroadrenergic Denervation of the Lung in type I Diabetes Mellitus Complicated by Autonomic Neuropathy. *Chest*; 121(2): 443-451, (2002).
- 55- Kaminski DM, Vargas da Silva AM, Soares PP, et al. Inspiratory Muscle Weakness is Associated with Autonomic Cardiovascular Dysfunction in Patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Auton Res*; 21: 29-35, (2011).

- 56- Kabitz HJ, Sonntag F, Walker D, et al. Diabetic Polyneuropathy is Associated with Respiratory Muscle Impairment in type 2 Diabetes. *Diabetologia*; 5: 191-197, (2008).
- 57- Rodrigues Filho OA, Fazan VP. Streptozotocin induced Diabetes as a model of Phrenic Nerve Neuropathy in Rats. *J Neurosci Methods*; 15: 131-138, (2006).
- 58- Frankenstein L, Meyer FJ, Sigg C, et al. Is Serial Determination of Inspiratory Muscle Strength a useful Prognostic Marker in Chronic Heart Failure? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*; 15: 156-161, (2008).
- 59- Olatunbosun ST. Insulin Resistance Clinical Presentation. *Medscape*. Jan 30 (2015).
- 60- Kim HJ, Lee JY, Jung HS, et al. The Impact of Insulin Sensitisers on Lung Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis*; 14(3): 362–367, (2010).
- 61- Ioannis H, Patlakas G, Vadikolias K, et al. Maximal Voluntary Ventilation in Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve*; 27: 715-719, (2003).
- 62- Meo SA, Al-Drees AM, Arif M, et al. Assessment of Respiratory Muscles Endurance in Diabetic Patients. *Saudi Med J*; 27 (2): 223-226, (2006).
- 63- Fuso L, Longobardi A, Contu C, et al. Reduced Respiratory Muscle Strength and Endurance in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*; 28(4): 370-375, (2012).
- 64- Nandhini R, Syed Safina SS, Saikumar P. Respiratory Muscle Strength in Type II Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*; 6(3): 354-357, (2012).
- 65- Francisco CO, Catai AM, Lopes SLB, et al. Cardiorespiratory Fitness, Pulmonary Function and C-Reactive Protein Levels in Nonsmoking Individuals with Diabetes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*; 47(5): 426-431,(2014).
- 66- Fernández-Real JM, Chico B, Shiratori M, et al. Circulating Surfactant Protein A (SP-A), A marker of Lung Injury, is Associated with Insulin resistance. *Diabetes Care*; 31(5): 958-963, (2008).

- 67- Fernández-Real JM, Valdés S, Manco M, et al. Surfactant Protein D, A marker of Lung Innate Immunity, is Positively Associated with Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*; 33(4): 847-853, (2010).
- 68- Foster DJ, Ravikumar P, Bellotto DJ, et al. Fatty Diabetic Lung: Altered Alveolar Structure and Surfactant Protein Expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 298(3): 392-403, (2010).
- 69- Sharifi F, Yamimi M, Shajari Z, et al. Acylated Ghrelin and Leptin Concentrations in Patients with type 2 Diabetes Mellitus, People with Prediabetes and First Degree Relatives of Patients with Diabetes, Acomparative study. *Journal of Diabetes& Metabolic Disorders*; 12:51, (2013).
- 70- O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, et al. Leptin, Obesity, and Respiratory Function. *Respir Physiol*; 119(2-3): 163-170, (2000).
- 71- Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulisanis KI, Daniil Z. The Role of Leptin in the Respiratory System: An overview. *Respir Res*; 11: 152, (2010).
- 72- Phipps P, Starritt E, Caterson I, Grunstein R. Association of Serum Leptin with Hypoventilation in Human Obesity. *Thorax*; 57(1): 75-76, (2002).
- 73- Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, et al. Responses of Leptin to Short-term Fasting and Refeeding in Humans: A link with Ketogenesis but not Ketones Themselves. *Diabetes*;45:1511-1515, (1996).
- 74- Kapoor D, Kumar P, Ranjan A, et al. Assessment of Pulmonary Function in Patients with type 2 Diabetes Mellitus: a case-control study. *Int J Res Med Sci*; 3(1): 207-213, (2015).
- 75- Adeyeye OO, Ogbera OA, Dada AO, et al. Correlates of Abnormal Pulmonary Function Tests in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pulm Respir Med*; 5: 231, (2014).
- 76- Yadav A, Saxena AK, Gaur K, et al. Study of Pulmonary Function Tests in Type 2 Diabetes Mellitus: Case Control Study. *IOSR-JDMS*; 10 (5): 74-77, (2013).
- 77- Kanya Kumari DH, Nataraj SM, Devaraj HS. Correlation of Duration of Diabetes and Pulmonary Function Tests in type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Int J Biol Med Res*; 2(4): 1168 -1170, (2011).

- 78- Suresh V, Reddy AP, Mohan A, et al. High Prevalence of Spirometric Abnormalities in Patients with type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*; 17(2): 71-75, (2011).
- 79- Zineldin MA, Hasan AK, Al-Adl AS. Respiratory Function in type 2 Diabetes Mellitus. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*; 64: 219-223, (2015).
- 80- Al-Habbo D, Al-Ameen A. Diabetes Mellitus and Lung Function Tests. *Ann. Coll. Med. Mosul*; 38 (1): 27-32, (2012).
- 81- Dennis RJ, Maldonado D, Aschner P, et al. Inadequate Glucose Control in type 2 Diabetes is Associated with Impaired Lung Function and Systemic Inflammation: a cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine*; 10: 38, (2010).
- 82- Sankarasubbu U and Kabali B. A Study on the Duration of Diabetes and Changes in Lung Function in Type 1 Diabetes mellitus. *World Journal of Medical Sciences*; 8(2): 147-149, (2013).
- 83- Davis WA, Knuiman M, Kendall P, et al. Glycemic Exposure Is Associated With Reduced Pulmonary Function in Type 2 Diabetes The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*; 27(3), (2004).
- 84- Niazi S, Hassan SH, Ahmad I, et al. Effects of Type Two Diabetes Mellitus on Lung Function Parameters. *Sch. J. App. Med. Sci*; 1(5): 482-487, (2013).
- 85- Fuso L , Cotroneo P , Basso S , et al . Postural variations of pulmonary diffusing capacity in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Chest*; 110 (4): 1009 – 1013, (1996).
- 86- Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, et al. Lung Function in type 2 Diabetes: the Normative Aging Study. *Respir Med*; 99: 1583-1590, (2005).

الملاحق

الملحق (1) تفصيل لبعض النقاط الموجودة في قسم الجهاز التنفسي

الطرق الهوائية:

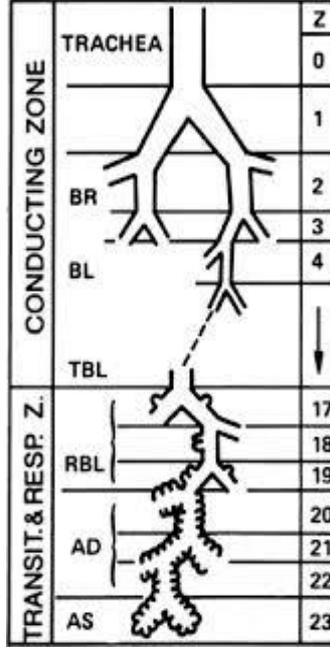
الطرق الهوائية أو مايسمى بالمسالك التنفسية تربط الرئتين بالوسط الخارجي المحيط وهي تتألف من:

- 1- تجويف الأنف الذي يقوم بتنقية الهواء وتدفئته وترطيبه.
- 2- البلعوم الذي يسهم عبر قسمه الأنفي بالمحافظة على رطوبة الطرق الهوائية.
- 3- الحنجرة وتعمل على تنظيم دخول الهواء وخروجه بين الطرق الهوائية العلوية والسفلية.
- 4- الرغامى وهي أنبوب عضلي مُبطَّن بغلالة مخاطية تنفسية مهدّبة، تشتمل على بنية عضلية، وأخرى غضروفية على شكل حلقات غير مكتملة من الخلف تأخذ شكل حرف C ترتبط مع بعضها بنسيج ضام كثيف، تعمل الغضاريف الرغامية على إبقاء أنبوب الرغامى مفتوحاً، وتساعد الغلالة المخاطية المهدبة على احتجاز الجسيمات الغريبة العالقة بالهواء المُستنشق، في حين تقوم الأهداب على دفع المخاط الملوث إلى الأعلى باتجاه البلعوم.
- 5- الشجرة القصيبية وتفرعاتها: تنقسم الرغامى إلى قصبتيين رئيسيتين تشبه بنيتهما الرغامى غير أن الغضاريف تصبح أقل انتظاماً في الجزء النهائي منهما، تدخل كل قصبة رئيسية رئة واحدة وتتفرع فيها إلى عدة أجيال من القصبات الثانوية التي تشبه نسيجياً القصبات الرئيسية ولكنها تختلف عنها بأن الغلالة المخاطية أقل سماكةً، وتكون القطع الغضروفية أكثر تباعداً، وقساوة الجدار أقل، وتزداد الألياف العضلية كثافةً. يُسمّى الجيل الثالث من الانقسامات القصيبية بالقُصبيات Bronchioles التي تتميز بلمعات أضيّق وجُدُر أرق وتتعدم فيها الغضاريف وتقل مشاهدة الغدد. تنقسم القُصبيات إلى عدة أجيال أصغر تُسمّى القُصبيات التنفسية التي تتصل بالقنوات السنخية Alveolar Ducts، وتنتهي القنوات السنخية بعدد من الأكياس السنخية. يقتصر دور القُصبيات على إيصال الهواء إلى المناطق التالية لها كما تساهم في ترطيب الهواء المُستنشق وتعديل حرارته لتصبح قريبة من حرارة الجسم الداخلية.

الطرق الهوائية بكامل أقسامها لاتساهم في حدوث التبادلات الغازية لذلك تُسمّى بالحيز الميت التشريحي، وإنّ جزءاً من الهواء المُستنشق يبقى فيها ولايصل إلى أماكن تبادل الغازات يُسمّى بالحيز الميت تُقدّر كميته بحوالي 150 ميلي لتر.

الشكل يبين الشجرة القصبية وتفرعاتها، القصبات (BR)، القصبيات (BL)، القصبيات التنفسية (RBL)،

القنوات السنخية (AD)، الأكياس السنخية (AS)



غشاء الجنب:

يُغطّي غشاء الجنب سطح الرئة ويغور عميقاً في الشقوق بين فصوصها ليكون ما يُسمّى بالجنبية الحشوية، في حين يُبطّن غشاء الجنب القفص الصدري مُكوّناً الجنبية الجدارية.

المسافة بين الجنبية الجدارية والحشوية تُسمّى تجويف الجنبية، يحتوي التجويف على طبقة رقيقة من سائل مصلي يعمل على تخفيف الاحتكاك ويُسهّل تزلّق الرئتين أثناء الحركات التنفسية، كما يساهم التجويف في حدوث الشهيق والزفير عبر الضغط المتولّد بداخله.

العضلات التنفسية:

تُقسم العضلات التنفسية إلى عضلات شهيقية تعمل على زيادة حجم الجوف الصدري، وعضلات زفيرية تُسهم في إنقاص حجم الجوف الصدري.

العضلات الشهيقية تضم عضلة الحجاب الحاجز وهي أهمها، والعضلات الوريبة الخارجية، والعضلات الأخرى، والعضلة القصية الترقوية الخشائية، والعضلات الشوكية.

يتم تعصيب عضلة الحجاب الحاجز عبر العصب الحجابي الذي ينشأ في مستوى النخاع الشوكي الرقبي.

العضلات الزفيرية تشمل عضلات البطن وهي أهمها، والعضلات الوريبة الداخلية، والعضلة المنشارية الخلفية السفلية، يقتصر دور هذه العضلات على الزفير القسري أما في الزفير العادي فليس لها دور يُذكر لأنه يحدث بشكل منفعل.

آلية الشهيق والزفير:

الشهيق الهادئ حدثية فعّالة تنجم عن ازدياد حجم القفص الصدري التالى لتقلص العضلات الشهيقية، ما يؤدي إلى إنقاص الضغط داخل تجويف الجنب مما يسبب تمدد الرئتين واتساعهما وبالتالي إنقاص الضغط داخل الأسناخ الرئوية إلى قيمة تقل عن قيمة الضغط الجوي، الأمر الذي يقود إلى اندفاع الهواء من الوسط الخارجي المحيط إلى داخل الأسناخ.

عندما ينتهي فعل الشهيق وتسترخي العضلات التنفسية يحدث إنقاص حجم القفص الصدري، الأمر الذي يؤدي إلى ارتداد (انكماش) الرئتين وازدياد الضغط بداخلهما بحيث يصبح أعلى من الضغط الجوي، ما يسبب اندفاع الهواء من الأسناخ الرئوية إلى الوسط الخارجي، إذاً الزفير الهادئ حدثية منفعة لا تحتاج إلى تقلص عضلي، أما فيما يتعلق بالزفير القسري فإنه يتطلب مزيداً من إنقاص حجم القفص الصدري من أجل رفع الضغط داخل الأسناخ إلى مقدار أعلى من مقداره في الزفير الهادئ، والغاية من ذلك طرح كمية من الهواء أكبر من الكمية المعهودة، تنجم الزيادة في إنقاص حجم القفص الصدري من تقلص العضلات الزفيرية.

الحجوم التنفسية:

1- الحجم المَدِّي Tidal Volume: يتم عند التنفس بشكل عفوي مبادلة حجم ثابت تقريباً من الهواء مع الوسط الخارجي، حيث يُعادل حجم الهواء المستنشق في كل حركة تنفسية حجم الهواء المزفور، ويُدعى حجم الهواء المُستنشق أو المزفور عند كل نَفَس بالحجم المَدِّي، وهو يُعادل وسطياً عند الإنسان البالغ الطبيعي 500 ميلي لتر ويختلف عموماً باختلاف عمر الشخص وجنسه وحجمه وفعاليتته، يتم قياسه باستخدام مقياس النَفَس Spirometer.

2- الحجم الاحتياطي الشهيقي Inspiratory Reserve Volume: هو حجم الهواء الاضافي الذي يمكن استنشاقه عند القيام بشهيق أعظمي (قسري) عند نهاية الشهيق العفوي الطبيعي، وهو يعادل وسطياً 3000 ميلي لتر.

3- الحجم الاحتياطي الزفيري Expiratory Reserve Volume: هو حجم الهواء الاضافي الذي يمكن زفره بوساطة جهد زفيري أعظمي عقب الزفير المَدِّي السوي، وهو يعادل وسطياً 1000 ميلي لتر.

4- الحجم المتبقي Residual Volume: هو حجم الهواء الذي يبقى في الرئتين عقب الزفير الأعظمي أي هو حجم الهواء الذي لايمكن زفره، يعادل وسطياً 1200 ميلي لتر، لانستطيع قياسه مباشرةً بوساطة السبيرومتر.

5- الحجم الزفيري الأقصى في ثانية واحدة Forced Expiratory Volume in 1 second: هو حجم الهواء المزفور في أول ثانية بوساطة جهد زفيري أعظمي بعد أخذ شهيق أعظمي.

6- الحجم التنفسي في الدقيقة (مُعدّل التهوية الرئوية) Respiratory Minute Volume: هو حجم الهواء الذي يُمكن إدخاله إلى الرئتين أو إخراجهما في الدقيقة الواحدة، وهو يعادل الحجم المَدِّي مضروباً بعدد حركات التنفس في الدقيقة أي مايعادل 6000-7500 ميلي لتر/دقيقة.

التهوية السنخية هي الجزء من التهوية الرئوية الذي يصل للأسناخ وتساوي

(الحجم المَدِّي - الحيز الميت) × تواتر التنفس أي مايعادل 4000-5250 مل/د.

7- التهوية الطوعية القصوى Maximum Voluntary Ventilation: هي حجم الهواء الذي يمكن استنشاقه أو زفره أثناء التنفس لمدة 15 ثانية يتم خلالها التنفس أعمق مايمكن وأسرع مايمكن، يمكن قياسها عبر بعض أنواع السبيرومتر.

السعات التنفسية:

1- السعة الشهيقية Inspiratory Capacity: هي حجم الهواء المُستنشق عند بذل جهد شهيق أعظمي عقب زفير سوي، وهي بذلك تساوي الحجم المدي مُضافاً إليه الحجم الاحتياطي الشهيقية.

2- السعة الحيوية القصوى Forced Vital Capacity: تُعرّف بأنها حجم الهواء الكلي المزفور بواسطة جهد زفيري أعظمي عقب شهيق أعظمي، فهي تمثل حجم الهواء الذي يُمكن تبادله بين الرئتين والوسط الخارجي خلال دورة تنفسية واحدة.

3- السعة المتبقية الوظيفية Functional Residual Capacity: هي حجم الهواء المتبقي في الرئتين عقب الزفير السوي، وهي تتضمن الحجم الاحتياطي الزفيري والحجم المتبقي، تعادل نحو 2200 ميلي لتر وعلى غرار الحجم المتبقي لا يمكن قياسها عبر السبيرومتر.

4- السعة الرئوية الكلية Total Lung Capacity: هي حجم الهواء الأعظمي الذي يمكن أن تتسع له الرئتان، وهي تتضمن مجموع الحجم المدي والحجم الاحتياطي الشهيقية والحجم الاحتياطي الزفيري والحجم المتبقي.

العوامل المؤثرة على انتشار الغازات:

1. تزداد سعة انتشار الغاز Diffusion Capacity عبر الغشاء التنفسي كلما كان الغاز أكثر ذوباناً بالماء وسوائل الجسم، ذوبان CO₂ يفوق بنحو 20 مرة ذوبان O₂ مما يدل أن سعة انتشاره أكبر بعشرين مرة مقارنة مع سعة انتشار الأوكسجين، لذلك وللحفاظ على كمية الغاز العابرة في وحدة الزمن أن تبقى نفسها (جزيئة CO₂ واحدة مقابل كل جزيئة O₂) يجب أن يكون مدروج O₂ أكبر بعشرين مرة من مدروج CO₂، ولهذا فإن اضطراب الانتشار يؤثر أولاً على انتشار O₂ وبدرجة أشد من تأثيره على انتشار CO₂.

2. تزداد سعة الانتشار كلما زاد الاختلاف في الضغط الجزئي بين الأسناخ والدم الشعيري، يُمكن حساب الضغط الجزئي لغاز ما في مزيج معين بمعرفة الضغط الكلي ونسبة الغاز في المزيج.

3. تتناسب سعة الانتشار تناسباً طردياً مع مساحة الانتشار Diffusion Area، لذلك

تنقص سعة الانتشار عبر الغشاء في الحالات المؤدية لنقص مساحة الانتشار مثل:

• استئصال إحدى الرئتين.

• غزو ورمي للنسيج الرئوي.

• انخماص الرئة.

• تليف الرئة.

4. تتناسب سعة الانتشار تناسباً عكسياً مع طول مسافة الانتشار Diffusion Distance،

لذلك تنقص سعة الانتشار عند زيادة مسافة الانتشار كما في:

▪ وذمة الرئة نتيجة ارتشاح المصل إلى الأسناخ والخلل الرئوي.

▪ ذات الرئة نتيجة زيادة النفوذية الوعائية بآلية التهابية.

▪ تليف الرئة: إضافة لإحداثه فقد وظيفي للأسناخ وبالتالي نقص مساحة الانتشار؛

يُسبب التليف أيضاً ترسب النسيج الضام الليفي في جُدر كل من الأسناخ

والشُعيرات الدموية.

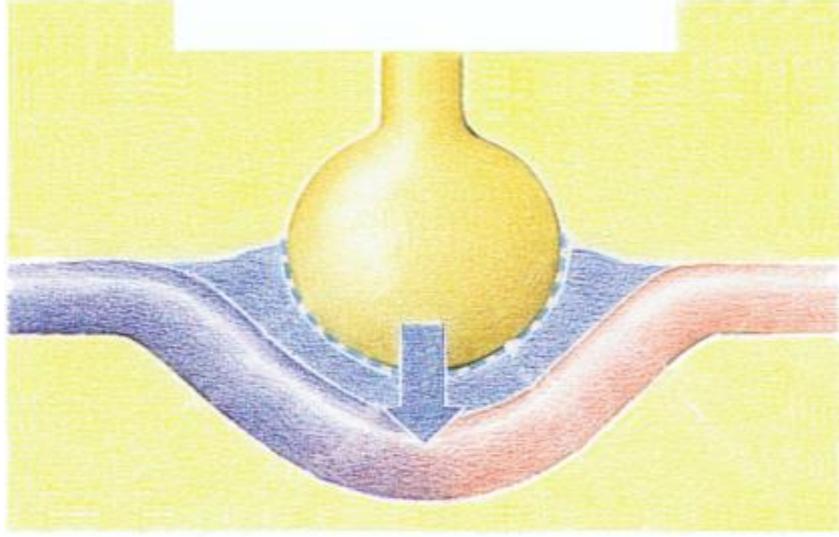
5. تتأثر سعة الانتشار أيضاً بنتاج القلب، الزيادة البسيطة في نتاج القلب تُسبب زيادة قبط

الأكسجين من قِبَل الشعيرات الدموية بشكلٍ يتناسب مع الزيادة في تدفق الدم، في حين

الزيادة الشديدة في نتاج القلب سُسبب عبور الدم بسرعة إلى الرئتين، أي أن كمية أكبر

من الدم ستمر عبر نسيج رئوي بنفس الحجم في نفس وحدة الزمن، ما يجعل زمن التماس

بين الدم والأسناخ أقل وبالتالي نقص في سعة الانتشار.



التنظيم العصبي للتنفس:

يتألف مركز التنفس من مجموعة عصبونات تتوضع في أماكن متفرقة من البصلة والجسر وهي:

1- مجموعة العصبونات البصلية الظهرية أو مركز الشهيق: تتوضع معظمها ضمن نواة

السييل المفرد التي تُعد النهاية الحسية لكل من العصب المبهم والعصب اللساني

البلعومي، تُثير هذه العصبونات الشهيق بشكليه الطبيعي (الهادئ) والقسري.

2- مجموعة العصبونات البصلية البطنية أو مركز الزفير: تؤثر هذه العصبونات فقط على

الزفير القسري حيث يحدث الزفير الطبيعي بشكلٍ منفعل، ولا بدّ من الإشارة إلى وجود

دارات تثبيط تبادلي بين العصبونات المسؤولة عن الشهيق والعصبونات المسؤولة عن

الزفير بحيث يؤدي نشاط إحداهما إلى تثبيط الآخر.

3- المركز الجسري السفلي: يُصدر دفعات عصبية إلى مركز الشهيق تحثه على تقوية

الفعل الشهيق الذي يصبح عميقاً، ويتلقى دفعات عصبية تثبيطية من مستقبلات التمدد

في الرئتين عبر الألياف الحسية للعصب المبهم (تنتبه مستقبلات التمدد الموجودة في

العضلات الملس للقصبات والقصبيات نتيجةً للشهيق بحيث تتناسب شدة التنبه مع

درجة التمدد أثناء الشهيق، تُرسل المستقبلات دفعاتها العصبية لتثبيط فعل الشهيق).

4- المركز الجسري العلوي: يُرسل دفعات عصبية تثبيطية إلى المركز الجسري السفلي ومركز الشهيق.

التنظيم الكيميائي للتنفس:

تُعد المحافظة على نسب ثابتة من O_2 و CO_2 و PH الدم، مهما اختلفت شدة الفاعليات الاستقلابية في الجسم، الهدف النهائي للعملية التنفسية، ومن الطبيعي أن تتأثر الفاعلية التنفسية بتبدل تركيز هذه العناصر، ويتحقق ذلك عبر نموذجين من المستقبلات.

- أ- المستقبلات المركزية التي تتوضع في الوجه الجانبي للبصلة، وهي أكثر ماتتأثر بتراكيز CO_2 بسبب سهولة عبوره إلى السائل الدماغي الشوكي.
- ب- المستقبلات المحيطية المتوضعة في الجسيمات السباتية والأبهرية، وهي ترسل سيالاتها العصبية إلى البصلة عبر الألياف الحسية للعصبين اللساني البلعومي والمبهم.

تنظيم التنفس أثناء التمرين العضلي:

يزداد أثناء التمرين العضلي سيما الشاق استهلاك O_2 وإنتاج CO_2 لنحو قد يصل حتى عشرين ضعفاً، مما يؤدي إلى تضاعف التهوية الرئوية من أجل المحافظة على إبقاء مستويات PO_2 و PCO_2 و PH في الدم الشرياني في الحدود السوية.

ينجم فرط التهوية أثناء التمرين العضلي الشاق عن:

- أ- حث قشر الدماغ الذي يُرسل دفعات عصبية إلى المركز التنفسي لتحفيز التهوية الرئوية.
- ب- إثارة مستقبلات الحس العميق الموجودة في المفاصل والعضلات والأرطة مما يسبب نشوء سيالات حسية تصل إلى جذع الدماغ فتتنشط التهوية الرئوية.
- ت- زيادة حرارة الجسم التي تؤدي إلى تثبيط مركز التنفس وزيادة الفاعلية التنفسية.
- ث- إثارة المستقبلات الكيميائية الرئوية - بفعل تبدلات تركيز O_2 و CO_2 في الدم - المنشطة للتهوية الرئوية.
- ج- زيادة تشكيل حمض اللبن وبالتالي تحرر المزيد من CO_2 الذي يحث بدوره التهوية الرئوية.

الوظائف الأخرى للجهاز التنفسي:

إضافةً إلى عملية التنفس، يقوم الجهاز التنفسي بعدة وظائف غير تنفسية أهمها:

- تحتوي المفرزات القصبية على غلوبولينات مناعية تساعد في مقاومة الأحمال وتحافظ على سلامة الغشاء المخاطي، كما تُعدّ البالعات الرئوية عناصر هامة في آليات الدفاع الرئوي.
- تحتوي الرئتين على جهاز حال للفيبرين يحل الجلطات في الأوعية الرئوية.
- يتفعل في أوعية الرئتين الصغيرة الأنجيوتنسين 1 بواسطة الأنزيم المحوّل إلى الأنجيوتنسين 2 والذي يعد من أقوى المقبضات الوعائية.
- تسهم الرئة في تنظيم باهاء الدم.

الملحق (2) استمارة البحث

الاسم : الجنس : العمر :

مكان السكن : رقم الهاتف:.....

مدة الإصابة بالداء السكري :

العلاج الحالي للسكري :

الطول: سم الوزن: كغ BMI:

اعتلال كلية سكري: نعم..... لا.....

اعتلال شبكية سكري: نعم..... لا.....

اعتلال أعصاب ذاتية: نعم..... لا.....

بول وراسب	CRP	HbA1c	FBG

EFE25-75 معياري	FEF25-75 المريض	FVC معياري	FVC المريض	FEV1 معياري	FEV1 المريض	FEV1/FVC المعياري	FEV1/FVC المريض

الملحق (3) الموافقة المستنيرة

عنوان البحث: قياس وظائف الرئة لدى المصابين بالداء السكري

اسم الباحث: د. وسيم محمد الشيخ حمود

تفسير الاجراءات: يهدف البحث إلى إثبات وجود اضطراب في وظائف الرئة لدى المرضى السكريين .

سيتم سحب عينة دم وريدية لمعايرة HbA1c , CRP , FBG

كما سيتم قياس الطول والوزن لحساب BMI

المخاطر والازعاجات: لا توجد مخاطر على المرضى المشاركين في الدراسة ولكن قد يشعر المريض أثناء إجراء الاختبار بخفة رأس وتعب .

الانسحاب من البحث: إن المشاركة في البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب من الدراسة دون أن يترتب على ذلك أي عقوبة.

السرية: كل المعلومات التي ستجمع من الدراسة سرية ولن يطلع عليها إلا القائمون على البحث.

الكلفة: لا توجد أي تكاليف مادية مطلوبة من المشاركين بالبحث كما أنه لا توجد مكافآت مادية مقابل المشاركة.

الموافقة: بعد الاطلاع على ما سبق, توقيعك أدناه إقرار بموافقتك على المشاركة بالبحث.

التاريخ اسم المشارك توقيع المشارك

توقيع الباحث