علاقة كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة بعوامل خطورة التصلب العصيدي وقيمته التنبّؤيّة بأمراض القلب الإكليلية عند الذكور العرب السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري

يوسف أحمد بركات*

الملخص

خلفية البحث: نصح برنامج التعليم الوطني الأمريكي حول الكوليسترول (NCEP)، في آخر تقرير له، باستخدام كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة (non-HDL-C) كعاملٍ مُنبئٍ بأمراض القلب الإكليلية وباتخاذ تخفيض مستواه هدفاً ثانياً للمعالجة الوقائية بعد كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (LDL-C).

هدف البحث: تهدف الدراسة الحالية إلى تحري العلاقة بين non-HDL-C وعوامل الخطورة المختلفة للعصيدة الشريانية وتقييم دوره كمتنبّئٍ بأمراض القلب الإكليلية عند الذكور العرب السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري؛ ومن ثم التحقق من إمكانية تطبيق توصيات NCEP في مجتمعنا. ضمت الدراسة 158 ذكراً عربياً سورياً (48 من غير المصابين بالداء السكري و110 مصابين به كان من بينهم 49 مصاباً بأمراض القلب الإكليلية). تم قياس عوامل الخطورة المختلفة عند المشاركين كلهم: منسب كتلة الجسم وضغط الدم والأنسولين ومقاومته والشحوم الثلاثية TAG والكوليسترول الكلي TC وLDL-C والمَعْلَمان الالتهابيَّان CRP وIL-6 وHDL-C وnon-HDL-C.

* مدرس– قسم الطب المخبري – كلية الطب البشري – جامعة دمشق.

النتائج: كان هناك ارتفاع واضح ذو دلالة إحصائية لقيم non-HDL-C عند السكريين (188.50±39.40 مغ/دل) بالمقارنة مع غير السكريين (136.52±23.48 مغ/دل)، وكذلك عند السكريين المصابين بأمراض القلب الإكليلية (220.90± 27.13 مغ/دل) بالمقارنة مع السكريين غير المصابين بها (162.56±26.27مغ/دل) (P<0.001). كما بدا جلياً ارتباط non-HDL-C بعوامل الخطورة المختلفة عند السكريّين (P<0.001)، وكانت قيمته التنبّؤيّة بأمراض القلب الإكليلية هي الأعلى (نسبة الرجحان (OR) =1.516) والأقرب إلى الاعتداد الإحصائي (P=0.084) بالمقارنة مع بقية العوامل المعروفة مثل CRP (OR=1.174؛ P=0.595) وTAG (OR=1.010؛ P=0.467) وLDL-C (OR=0.952؛ P=0.467) وTC (OR=0.714؛ P=0.174).

الاستنتاج: يمكن اعتبار non-HDL-C عاملاً مستقلاً ذا أهمية تنبّؤيّة بأمراض القلب الإكليلية عند المصابين بالداء السكري، ومن ثَمَّ يمكن اعتماد حسابه كفحص روتينيٍّ تنبّؤيٍّ أكثر أهميةً من باقي مكونات بروفيل الشحميات في الدم واعتباره هدفاً علاجياً عند العرب السوريين أيضاً كما يقترح NCEP، وإن كان هذا يحتاج إلى مزيدٍ من البحث في العلاقة بين non-HDL-C والحدثيات القلبية الوعائية للتعرف على الدور المهم الذي يؤديه في الآلية الإمراضية للتصلب العصيديّ.

الكلمات المفتاحية: كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة، الداء السكري، التصلب العصيدي، عوامل الخطورة، القيمة التنبّؤيّة.

Relationship of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to Atherosclerotic Risk Factors and its Predictive Value in Arab Syrian Type 2 Diabetic Males

Youssef A. Barakat*

Abstract

Background: Serum non-HDL cholesterol (non-HDL-C) concentration has been included as a predictor and therapeutic target in the most recent National Cholesterol Education Program (NCEP) recommendations.

Objective: The aim of the present study is to explore the relationship of non-HDL-C concentration to different atherosclerotic risk factors and to evaluate its predictive value and NCEP recommendation in Arab Syrian males with type 2 diabetes mellitus.

Methods: The study included 158 Arabic Syrian males: 48 non-diabetics and 110 diabetics, 49 of the latter have a history of CAD. In addition to non-HDL-C, the other known atherosclerotic risk factors were estimated in all participants.

Results: The levels of non-HDL-C (in mg/dl) were significantly (P<0.001) higher in diabetics (188.50±39.40) compared to non-diabetics (136.52±23.48) and in diabetics with coronary heart disease (CAD) (220.90±27.13) compared to diabetics without CAD (162.56±26.27). Non-HDL-C concentration has a positive correlation with other studied risk factors, including LDL-C, and negative correlation with HDL-C. Moreover, the predictive value of non-HDL-C in diabetics was the highest (OR=1.516) and nearest to statistic significance (P=0.084) among the studied risk factors including serum LDL-C (OR=0.952; P=0.467), CRP (OR=1.174; P=0.595), triacylglycerols (OR=1.010; P=0.467) and total cholesterol (OR=0.714; P=0.174).

*MBBCh, MD in Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Department– Faculty of Medicine– Damascus University - Syria

Conclusion: Non HDL-C concentration in Arab Syrian males can be considered as independent atherosclerotic risk factor having good predictive value for CAD. The relationship between plasma non-HDL-C and LDL-C concentrations in Syrian males is quite similar to that described in the NCEP guideline. Thus, non-HDL-C can be suggested as a useful risk marker in Arabic Syrians as recommended by the NCEP. However, this needs more studies to investigate the relationships of non-HDL-C to atherosclerotic events to uncover its pathophysiological role.
Keywords: non-HDL-C, Diabetes Mellitus, Atherosclerosis, Risk Factors, Predictive Value.

المقدمة وهدف البحث (introduction and aim)

يعدُّ التصلب العصيدي، والذي يتظاهر بأمراض القلب الإكليلية، السببَ الأول للمراضة والوفاة عند المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري. من المعروف أنّ التصلب العصيدي والداء السكري مرضان استقلابيان تحمل آليتهما الإمراضية كثيراً من التعقيد، وترتبط بكثير من عوامل الخطورة وعلى رأسها البدانة ومقاومة الأنسولين واضطراب البروتينات الشحمية البلازمية والحدثية الالتهابية[1–4]. وأكثر ما وقع عليه الاتهام بإحداث التصلب هو كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (Low-Density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C) الذي يبقى تخفيض تركيزه في البلازما الهدف الأول للمعالجة الوقائية من أمراض القلب الإكليلية[5–9]. وتذكر كثير من الدراسات أنّ الحدثية الالتهابية هي من عوامل الخطورة المهمة للتصلب العصيدي، ولعل أكثر ما دُرس في هذا السياق هو البروتين المتفاعل C (CRP) والأنترلوكين–6 (IL-6)[4، 10–16].

وعلى الرغم من التركيز على كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (LDL-C) كعاملٍ مُنبئٍ بأمراض القلب الإكليلية وكهدفٍ أول للمعالجة الوقائية منها[9، 17–18]، فقد توالت الدراسات الوبائية التي تظهر عاملاً آخر ربما يكون أكثر أهميةً من LDL-C بالتنبّؤ بهذه الأمراض، ولاسيَّما عند السكريين. هذا العامل هو الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة (non-High Density Lipoprotein Cholesterol (non-HDL-C)) [19–21].

جاءت أول توصيةٍ باستخدام هذا العامل الجديد ووضع تخفيض مستواه كهدفٍ ثانٍ للمعالجة الوقائية، بعد تخفيض مستوى LDL-C، جاءت من برنامج التعليم الوطني حول الكوليسترول (NCEP) في الولايات المتحدة في تقريره الأخير، جدول معالجة البالغين (Adult Treatment Panel III "ATP III") وتعديلاته[17–18]. وعلى الرغم من وجود العديد من الدراسات والتجارب التي تظهر أهمية non-HDL-C في

التنبّؤ بأمراض القلب الإكليلية في الشعوب المختلفة [22–29]، فإنّ مثل هذه الدراسات في المجتمع العربي، والذي تكثر فيه هذه الأمراض كما الداء السكري، لا تزال قليلةً جداً[30–31].

يهدف البحث الحالي إلى دراسة العلاقة بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة (non-HDL-C) وعوامل الخطورة المختلفة للعصيدة الشريانية وتقييم دوره كمتنبّئٍ بأمراض القلب الإكليلية عند الذكور العرب السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري، ومن ثَمَّ التحقق من إمكانية تطبيق توصيات NCEP في مجتمعنا.

طرائق البحث (Methods)

بعد شرح الدراسة وأهدافها للمشاركين فيها من الذكور العرب السوريين وأخذ موافقتهم عليها، وقبل ضمهم إليها، خضعوا لفحص سريري شامل واختبارات مخبرية لاستبعاد أي حالة يمكن أن تؤثر في استتباب الغلوكوز والشحميات بما في ذلك الأمراض الكلوية والكبدية والتدخين والأخماج الحادة والمزمنة وحالات استخدام الأدوية التي تؤثر في مستوى الشحميات وCRP و-IL 6 غير تلك المستخدمة في معالجة السكري. تم ذلك ما بين نيسان/أبريل 2006 وأيار/مايو 2007، وبلغ عدد الذين شملهم البحث 158 ذكراً عربياً سورياً. اعتمد تشخيص الداء السكري على معايير جمعية السكري الأمريكية (American Diabetes Association) المقترحة في العام 1998[32]، وبناءً عليه تم تقسيم المشاركين إلى مجموعتين رئيستين هما مجموعة غير المصابين بالداء السكري، وعددهم 48 ذكراً (السكر الصيامي عندهم أقل من 110 مغ/دل وليس لديهم قصة عائلية للإصابة بالسكري)، ومجموعة السكريين وعددهم 110. وبالاعتماد على القصة المرضية للسكريين بوجود قصة إصابة بأمراض القلب الإكليلية أو قثطرة إكليلية[33]، تبين أنّ 49 من المصابين بالنمط الثاني من

الداء السكري كانوا قد تعرضوا للإصابة بأمراض القلب الإكليلية و61 منهم لم يتعرضوا لها. تم قياس الوزن والطول لكل من المشاركين لحساب مؤشر كتلة الجسم ((Body Mass Index (BMI) بتقسيم الوزن (كغ) على مربع الطول ($م^2$). أما ضغط الدم فقد تم قياسه مرتين بوضعية الاستلقاء بفاصل راحة مدة 5 دقائق وأخذ متوسط القياسين.

عينات الدم والتحاليل المخبرية: سُحِبَت عينة من الدم الصباحي من كلٍّ من المشاركين بعد الصيام مدة 14 ساعة وتُرك الدم ليتخثر ثم أجري التنبيذ للحصول على المصل الذي تم تقسيمه إلى قسمين حُفظا في الدرجة –20 و–80 مئوية، على التوالي. تم نقل أجزاء من عينات المصل مجمّدةً إلى كلية الطب في جامعة القصيم– المملكة العربية السعودية حيث أجريت بعض القياسات المخبرية. استُخدم الجزء الأول من المصل لقياس الغلوكوز الصيامي (FSG) والشحميات الثلاثية (TAG) والكوليسترول الكلي (TC) وكوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL-C) والبولة والكرياتينين وإنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT) بالطرائق الإنزيمية اللونية باستخدام طواقم جاهزة (kits) من شركة Crescent Diagnostics (لندن، المملكة المتحدة). أما LDL-C فتم حسابه بمعادلة Friedwald[34]، في حين تم حساب non-HDL-C بطرح قيمة HDL-C من الكوليسترول الكلي (TC). وأما الجزء الثاني من المصل فقد استخدم لمعايرة الأنسولين والبروتين المتفاعل C عالي الحساسية (hsCRP) والإنترلوكين – 6 بتقنية مُقَايَسَة المُمْتَزّ المَناعِيّ المُرْتَبِطِ بالإِنْزِيْم (الإليزا (ELISA)) باستخدام طواقم جاهزة (kits) من شركة Linco Research (الولايات المتحدة) وشركة Diagnostics Biochem (كندا) وشركة R&D System, Inc.(الولايات المتحدة)، على التوالي. وبعد الحصول على قيم الأنسولين والغلوكوز الصيامي، تم حساب حساسية الأنسولين ومقاومته باستخدام صيغة HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) بحيث HOMA-

IR = الأنسولين الصيامي (ميكرو وحدة دولية/مل) × الغلوكوز الصيامي (مغ/دل)/405، وتتناسب قيمة هذه الصيغة طرداً مع مقاومة الأنسولين وعكساً مع حساسيته[35].

التحليل الإحصائيّ: جرى استخدام الإصدار 11.5 من برنامج SPSS الإحصائيّ (Chicago, Illinois) لتقييم نتائج البحث بعرض قيمها على شكل متوسط ± انحراف معياري (mean ± SD) ومن ثم إجراء اختبار تحليل التباين باتجاه واحد (الأنوفا ANOVA) لتقييم الاختلاف بين قيم المتوسطات في مجموعات الدراسة. تم بعد ذلك تقييم علاقة الارتباط (correlation) بين non-HDL-C وبقية عوامل الخطورة باستخدام تقنية بيرسون (Pearson's correlation technique) ومن ثم رسم المخططات البيانية لهذه العلاقة بمساعدة الإصدار الرابع من برنامج GraphPad Prism (GraphPad software Inc.). وفي آخر الخطوات الإحصائية، استُخدم تحليل التحوف الإمدادي الثنائي (binary logistic regression analysis) لحساب نسبة الرجحان (odds ratio) كمعيار لقياس مدى الخطورة والقدرة التنبّؤيّة لكلٍّ من عوامل خطورة أمراض القلب الإكليلية عند السكريين المشاركين بالدراسة. تم اعتبار قيم الاحتمالية *(P)* الأقل من 0.05 ذات دلالةٍ إحصائية.

النتائج (Results)

يعرض الجدول 1 المعالم السريرية والمخبرية المختلفة للمشاركين في الدراسة من السكريين وغير السكريين والمقارنة بين قيم متوسطاتها المختلفة باستخدام اختبار تحليل التباين باتجاه واحد (الأنوفا ANOVA). ويظهر هذا الجدول الارتفاع ذا الدلالة الإحصائية لقيم عوامل الخطورة المعتمدة (منسب كتلة الجسم BMI والضغط الشرياني الانقباضي SBP والانبساطي DBP والأنسولين ومقاومته HOMA-IR والشحوم الثلاثية TAG والكوليسترول الكلي TC وLDL-C ونسبتا قيمتي

الأخيرَين إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة HDL-C والمَعْلَمان الالتهابيَّان: CRP وIL-6) عند غير السكريين ككل بالمقارنة مع قيمها عند غير السكريين، وكذلك عند غير المصابين بأمراض القلب الإكليلية بالمقارنة مع غير المصابين بأمراض القلب الإكليلية.

يوضح الجدول الانخفاض ذا الدلالة الإحصائية لقيمة HDL-C عند السكريين ككل بالمقارنة مع قيمها عند السكريين، وكذلك عند السكريين المصابين بأمراض القلب الإكليلية بالمقارنة مع السكريين غير المصابين بأمراض القلب الإكليلية.

الجدول 1: المعالم السريرية والمخبرية للذكور العرب السوريين المشاركين في الدراسة.

	غير المصابين	المصابون بالنمط 2 من الداء السكري			قيمة
	بالداء السكري	الكل	دون CHD	مع CHD	*P*
العدد	48	110	61	49	---
العمر (سنة)	8.11±50.35	7.49±52.34	6.36±51.20	8.55±53.76	NS
مدة الإصابة بالسكري (سنة)	---	3.64±9.70	2.80±9.00	4.35±10.57	NS
منسب كتلة الجسم (كغ/م^2)	1.26±24.75	3.59±29.72	2.40±27.99	3.66±31.88	<0.001
الضغط الانقباضي (ملم زئبقي)	7.76±124.35	15.48±140.50	10.71±133.18	15.72±149.67	<0.001
الضغط الانبساطي (ملم زئبقي)	4.91±72.17	14.28±87.48	9.39±80.56	14.71±96.10	<0.001
الغلوكوز (مغ/دل)	6.55±84.48	42.50±177.1	40.55±160.02	34.82±198.39	<0.001
الأنسولين (ميكرو وحدة/مل)	5.11±10.95	7.98±15.76	5.64±12.15	8.23±20.26	<0.001
مقاومة الأنسولين (HOMA-IR)	1.22±2.34	5.57±7.56	4.23±5.26	5.73±10.43	<0.001
الشحوم الثلاثية (TAG) (مغ/دل)	17.21±117.29	57.59±170.80	31.71±137.49	55.73±212.31	<0.001
الكوليسترول الكلي TC (مغ/دل)	19.34±179.48	36.11±225.20	24.49±201.75	25.41±254.33	<0.001
HDL-C (مغ/دل)	4.95±42.96	4.18±36.63	3.10±39.20	2.97±33.43	<0.001
LDL-C (مغ/دل)	20.59±113.06	31.63±154.40	23.98±135.06	22.10±178.44	<0.001
نسبة LDL-C إلى HDL-C	0.74±2.71	1.31±4.35	0.76±3.49	1.03±5.41	<0.001
نسبة TC إلى HDL-C	0.86±4.27	1.66±6.32	0.87±5.20	1.32±7.70	<0.001
Non-HDL-C (مغ/دل)	23.48±136.52	39.40±188.50	26.27±162.56	27.13±220.90	<0.001
hsCRP (مكغ/مل)	0.97±2.06	3.85±6.19	1.62±3.98	4.06±8.94	<0.001
الإنترلوكين – 6 (IL-6) (نغ/مل)	2.27±4.39	4.32±9.38	2.59±6.94	4.12±12.43	<0.001

CHD: أمراض القلب الإكليلية؛ P: الاحتمالية (probability)؛ NS: الفرق غير معتد إحصائياً؛

HOMA-IR: تقويم مقاومة الأنسولين بنموذج الاستتباب (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance)؛ HDL-C: كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة؛ LDL-C: كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة؛ non-HDL-C: كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة؛ hsCRP: البروتين المتفاعل C عالي الحساسية؛ مغ/دل: ميلليغرام/ديسيلتر؛ مكغ/مل: ميكروغرام/ميلليلتر؛ نغ/مل: نانوغرام/ميلليلتر.

هذا فضلاً عن الارتفاع الواضح ذي الدلالة الإحصائية لقيم الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (non-HDL-C) عند السكريين (188.50±39.40 مغ/دل) بالمقارنة مع غير السكريين (136.52±23.48 مغ/دل)، وكذلك عند السكريين المصابين بأمراض القلب الإكليلية (220.90± 27.13 مغ/دل) بالمقارنة مع السكريين غير المصابين بأمراض القلب الإكليلية (162.56±26.27مغ/دل). وقد كانت قيمة P أقل من 0.001 في كل الحالات المذكورة أعلاه (الجدول 1).

وبالانتقال إلى دراسة الارتباط بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة non-HDL-C وعوامل الخطورة المختلفة عند السكريّين سيتضح، كما هو مبين في الشكل 1، أنّ هناك علاقة متوازية وإيجابية بينه وبين كلٍّ من منسب كتلة الجسم (BMI) والضغط الشرياني الانقباضي (SBP) والانبساطي (DBP) وhsCRP (الشكل A-1) والكوليسترول الكلي (TC) والشحوم الثلاثية (TAG) ومقاومة الأنسولين (HOMA-IR) (الشكل B-1) وIL-6 ونسبَتَي كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (LDL-C) والكوليسترول الكلي (TC) إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (الشكل C-1) والغلوكوز الصيامي (FSG) والأنسولين وLDL-C (الشكل D-1). كما ستتضح العلاقة العكسية بين non-HDL-C وHDL-C عند السكريين المشاركين في هذه الدراسة (الشكل C-1)؛ وقد كانت قيم P أقل من 0.001 في كل الحالات المذكورة، أما قيم معامل

الارتباط r فمعروضة في الشكل 1.

يبين الجدول 2 القيم التنبؤيّة (نسبة الرجحان Odds Ratio (OR) لمختلف عوامل الخطورة المدروسة عند السكريين المشاركين في هذا البحث بما في ذلك non-HDL-C الذي يتضح أنّ قيمته التنبؤيّة بأمراض القلب الإكليلية هي الأعلى (نسبة الرجحان (OR) =1.516) والأقرب إلى الاعتداد الإحصائي (P=0.084) بالمقارنة مع بقية العوامل المعتمدة (الجدول 2) والتي كان CRP (OR=1.174؛ P=0.595) أقربها إلى non-HDL-C ومن ثم TAG (OR=1.010؛ P=0.467). وقد كانت القيمة التنبؤيّة لـــ non-HDL-C أكبر وأقرب إلى الاعتداد الإحصائي من تلك الخاصة بكوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (LDL-C) (OR=0.952؛ P=0.467) والكوليسترول الكلي (OR=0.714؛ P=0.174) (الجدول 2).

المناقشة (Discussion)

ازداد كثيراً في الآونة الأخيرة الاهتمام السريري باضطراب شحميات الدم عند السكريين والتي تزيد خطورة الإصابة بأمراض القلب الإكليلية والوفاة بسببها(31، و36-40)، فبينما لم يُحدِث الضبط الدقيق لسكر الدم نقصاً ملحوظاً في معدل حدوث هذه المضاعفات عند السكريين(41)، كان التركيز أكبر على قيم كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (LDL-C) كمنبئٍ بأمراض القلب الإكليلية وكهدفٍ وقائيٍّ ناجعٍ للتقليل من معدلات حدوثها(5، 9، 17-18). وعلى الرغم من استمرار تأكيد NCEP في تقريره الأخير (ATP III) دور LDL-C، أكّد أيضاً أهمية non-HDL-C كعاملٍ منبئٍ بالتصلب العصيدي ومضاعفاته وكهدفٍ للمعالجة الوقائية منها(17، 18). بنى التقرير تأكيده هذا على ما سبقه من الدراسات، وأيدته دراسات عدة أجريت بعد صدوره على عيناتٍ من شعوب مختلفة في العالم أكدت أهمية non-HDL-C كعاملٍ منبئٍ بأمراض القلب الوعائية(24-29، 43-46) وكبديلٍ عن صميم البروتينات الشحمية B