

الستيروئيدات القشرية الانشاقية وخطر الداء السكري عند المسنين

الدكتور مالك حجازية*

الدكتور منيف المرعي**

مازن الرستم***

(تاريخ الإيداع 2 / 3 / 2010. قَبِلَ للنشر في 10 / 6 / 2010)

□ ملخص □

أجريت هذه الدراسة في قسم الأمراض الباطنة لمشفى الأسد الجامعي في اللاذقية خلال العام 2008-2009، وشملت 70 مريضاً مسناً يعانون من آفات قصبية انسدادية مزمنة، ويستخدمون الستيروئيدات القشرية الانشاقية ولا يشكون من داء سكري مثبت ومعالج عند دخولهم الدراسة، إذ تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين: الأولى: مستخدمى الستيروئيد القشري الانشاقى لوحده.الثانية: مستخدمى الستيروئيد القشري الانشاقى مع التعرض للستيروئيد القشري الجهازى،كماتم التمييز بين مستخدمى الجرعات الدنيا والعليا من الستيروئيد القشري الانشاقى في كلا المجموعتين، عندئذ تمّت مراقبة المرضى لتحري تطور داء سكري لديهم. إذ تبين تطور داء سكري مثبت ومعالج بنسبة قليلة جداًهي:مريض واحد(2,6%) لمرضى المجموعة الأولى ومريض واحد (4,5%) لمرضى المجموعة الثانية كذلك لاحظنا زيادة نسبة الإصابة بالداء السكري باستخدام الجرعات العالية من الستيروئيد القشري الإنشاقى.

الكلمات المفتاحية: الآفات القصبية الإنسدادية المزمنة- الستيروئيد القشري الإنشاقى - الداء السكري.

* أستاذ مساعد - قسم الأمراض الصدرية - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ - قسم أمراض الغدد الصم - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالب دراسات عليا (ماجستير) - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Inhaled Corticosteroids and the Risk of Diabetes in the Elderly

Dr. Malek Hejazie*
Dr. Munif al Muray**
Mazen al Rostum***

(Received 2 / 3 / 2010. Accepted 10 / 6 / 2010)

□ ABSTRACT □

This study was carried out in the Department of Internal Medicine at Al-Assad University Hospital in Lattakia during the year 2008-2009, and included 70 patients with COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); they were using inhaled corticosteroids but had no diabetes. Then, we divided them into two groups: The first included the users of inhaled corticosteroids alone. The second included the users of inhaled corticosteroids who had been exposed to systemic corticosteroids; in such groups, we referred to the users of low and high doses of inhaled corticosteroids in both groups, We found diagnostic diabetes at a very low percentage: of patients of the first group, 1 patient (2.6%) and of patients of the second, 1 patient(4.5%). We noticed that diabetes increased by using high doses of inhaled corticosteroids.

Keywords: COPD- inhaled corticosteroids, Diabetes.

* Associate Professor, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Professor, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

***Postgraduate Student, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

تعدّ السيترونيديات القشرية الانشاقية مركبات ستروئيدية سكرية مصممة للاستخدام عن طريق جهاز التنفس. خلال العقد الأخير أصبحت السيترونيديات القشرية الانشاقية الخط الأول في معالجة الربو بسبب تأثيرها الوقائي في ضبط الالتهاب المزمن، وهو العامل الأساسي في إمرضية الربو، حيث أظهرت فعالية في تخفيف فرط حساسية الطرق التنفسية، وتخفيض تكرار الهجمات الحادة، و الأعراض السريرية كما توصف حالياً وعلى نطاق واسع للمرضى المصابين بداء رئوي انسدادى مزمن في درجاته المتقدمة (المتوسط و الشديد) وذلك حسب التصنيف الوظيفي للمرض. [1]، [2]

السيترونيديد القشري الجهازى يسبب تأثيرات عديدة خاصة عند الإستخدام الطويل، بينما السيترونيديد القشري الانشاقى من الممكن أن يصل للمناطق الهدفية فقط و التي تحتاج للمعالجة ، ويقال من كمية الأدوية التي تصل لمناطق أخرى من الجسم، لذا فإن إدخال هذه الأدوية قد يقي من استخدام السيترونيديد القشري الجهازى عند البعض أو يخفف من جرعه عند البعض الآخر وبالتالي يخفف من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة. [1]، [2] من المثبت أن استخدام السيترونيديد القشري الجهازى يمكن أن يسبب الداء السكري حتى عند استخدامه لفترة قصيرة من الزمن ، وهذا الأمر يكون أعظماً عند المسنين، في حين بينت دراسات أخرى أن جرعات عالية من السيترونيديد القشري الانشاقى تسبب إنقاصاً في ضبط الداء السكري. [3] ، [4] ، [5]

أهمية البحث وأهدافه:

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد العلاقة بين استخدام السيترونيديد القشري الانشاقى وإمكانية تطور الداء السكري عند المسنين حيث أن هذه العلاقة مثبتة بين السيترونيديد القشري الفموي والداء السكري خاصة أن الدراسات العالمية في هذا الشأن قليلة جداً وحديثة العهد وبالتالي تساعد هذه الدراسة في إلقاء الضوء على أهمية هذه العلاقة إضافة إلى إظهار علاقة تطور الداء السكري بجرعة السيترونيديد القشري الانشاقى، إذ تظهر الدراسات أن زيادة جرعة السيترونيديد القشري الانشاقى ستسرع من سوء ضبط سكر الدم و بالتالى ربما يكرفى تطور الداء السكري. [3]

طرائق البحث ومواده:

شملت الدراسة 70 مريضاً مسناً أعمارهم ≤ 65 سنة من مراجعي مشفى الأسد الجامعي باللاذقية بين عامي 2008-2009 الذين يعانون من آفة رئوية انسدادية مزمنة ومعالجين بالسيترونيديات القشرية الانشاقية من النوع بيكلوميثازون ديبروبيونات (beclomethasone dipropionate) والذي يوجد لدينا بعيارين (50ميكروغرام في البخة الواحدة) و (250ميكروغرام في البخة الواحدة) - نظراً لسهولة استخدامه ورخص ثمنه وتوافره لدى معظم المرضى - لمدة أسبوعين على الأقل [3] قبل إدخالهم الدراسة كذلك بعد نفي وجود داء سكري مثبت و معالج لديهم عند دخولهم الدراسة مع إمكانية استخدام السيترونيديات القشرية الجهازية في أثناء الهجمات الحادة من الأمراض الرئوية الإسدادية وما بعدها سواء بشكل مستمر أم متقطع، لكن يجب أن تستخدم هذه السيترونيديات لمدة أسبوعين على الأقل أيضاً حتى يمكن عدّهم معرضين للسيترونيديد القشري الجهازى. [3]

لذا تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

الأولى: مستخدمى السيترونيديد القشري الانشاقى لوحده (أسبوعين فأكثر قبل بدء الدراسة).

الثانية: مستخدمى الستيروئيد القشري الانشاقى مع التعرض للستيروئيد القشري الجهازى حسب الشروط السابقة الذكر (أسبوعين فأكثر قبل بدء الدراسة).

كذلك تم التفريق بين مستخدمى الجرعات الدنيا (حتى 500 ميكرو غرام كجرعة كلية يومية) والعليا (من 500 ميكرو غرام فأكثر كجرعة كلية يومية) من النوع بيكلوميثازون ديبروبيونات [6]، [7] ، ومتابعتم بالمراقبة اللصيقة وقياس سكر الدم على الريق وعشوائياً معتمدين معايير تشخيص الداء السكري القياسية حسب الجمعية الأمريكية لمرض السكري عام 2007 التي تنص على ماياتي (يتم تشخيص الداء السكري عن طريق ملاحظة الأعراض المميزة له: نبول متكرر، عطش زائد، فقدان وزن غير مبرر، 000 فضلاً عن مستوى سكر الدم، حيث يقال أن الشخص مصاب بالداء السكري إذا حقق ماياتي:

- سكر المصورة الدموية بعد صيام < 8 ساعات < 126 ملغ/دل.

- سكر المصورة الدموية < 200 ملغ/دل بعد الطعام بساعتين أو بشكل عشوائي لا علاقة له بالطعام). ثم

دراسة الحالات المرضية بطريقة الشاهد- الحالة المرضية إذ تم تعريفها كالآتي:

الشاهد: مجموعة الدراسة بعد استبعاد كل الأسباب التي يمكن أن تؤدي إلى تطور داء السكري (عمليات جراحية، تطور أمراض هرمونية، إصابات بالبنكرياس ، حالات الشدة ، الإنتانات الشديدة ، الأدوية الرافعة للداء السكري....) باستثناء الستيروئيدات القشرية الانشاقية والجهازية.

حيث تم استبعاد 10 مرضى بسبب تطور الداء السكري لأسباب أخرى (السابقة الذكر) وتم توزيعهم كالآتي:

جدول رقم (1) توزيع المرضى المستبعدين من الدراسة حسب العوامل المرضية المسببة:

الحالات المسببة للداء السكري	العمليات الجراحية	التهابات البنكرياس الحادة	الانتانات الشديدة الأخرى	الأمراض الهرمونية	حالات الشدة بأنواعها	الأدوية الرافعة للداء السكري
عدد المرضى	5	3	1	0	1	0

الحالة المرضية: هي كل مريض من مجموعة الشاهد يتطور لديه داء سكري مثبت ومعالج سواء بالخافضات الفموية أم بالأنسولين، أي كل مريض من الشاهد يمكن أن يتطور لحالة مرضية، أخذين بالحسبان زيادة عدم التحمل للداء السكري مع تقدم العمر لكن الحالة المرضية تشمل المرضى الذين تطور لديهم خلال فترة الدراسة داء سكري مثبت و معالج فعلاً بالأنسولين أو بالخافضات الفموية.

النتائج والمناقشة:

شملت الدراسة 70 مريضاً مسناً أعمارهم ≤ 65 سنة يعانون من آفة رئوية انسدادية مزمنة ومعالجين بالستيروئيدات القشرية الانشاقية من النوع (بيكلوميثازون ديبروبيونات) وتم استبعاد 10 مرضى للأسباب السابقة الذكر ثم تم تقسيم المرضى المتبقين لمجموعتين:

الأولى: مستخدمى الستيروئيد القشري الانشاقى لوحده (أسبوعين فأكثر).

الثانية: مستخدمى الستيروئيد القشري الانشاقى مع التعرض للستيروئيد القشري الانشاقى الجهازى حسب الشروط السابقة الذكر (أسبوعين فأكثر).

تضمنت المجموعة الأولى : 38 مريضاً والثانية 22 مريضاً وتم التمييز بين مستخدمي الجرعات الدنيا والعليا في كل مجموعة حسب [6] , [7] كالآتي:

من المجموعة الاولى : مستخدمي الجرعة العليا 26 مريضاً و الدنيا 12 مريضاً
من المجموعة الثانية: مستخدمي الجرعة العليا 15 مريضاً و الدنيا 7 مرضى .
جدول رقم (2) توزيع مرضى مجموعتي الدراسة حسب العمر والجنس

المجموع	90-95	85-90	80-85	75-80	70-75	65-70	الفئات العمرية	
							مستخدمي الستيروئيد القشري الانشاقى	النسبة %*
23	1	2	2	5	7	6	ذكر	مستخدمي الستيروئيد القشري الانشاقى
60,5	2,6	5,3	5,3	13,2	18,4	15,7	النسبة %*	
15	1	1	2	2	5	4	انثى	
39,5	2,6	2,6	5,3	5,3	13,2	10,5	النسبة %*	
38	2	3	4	7	12	10	المجموع	
100	5,3	7,8	10,5	18,4	31,8	26,2	النسبة %*	
15	1	1	1	3	5	4	ذكر	مستخدمي الستيروئيد القشري الإنشاقى + الجهازى
68,2	4,5	4,5	4,5	13,6	22,7	18,2	النسبة %*	
7	0	1	1	1	2	2	انثى	
31,8	0	4,5	4,5	4,5	9	9	النسبة %*	
22	1	2	2	4	7	6	المجموع	
100	4,5	9,1	9,1	18,2	31,8	27,3	النسبة %*	

من الجدول رقم (2) نجد أن أعمار معظم المرضى تتراوح بين 65 و 80 سنة كذلك زيادة نسبة الذكور على الإناث بصورة عامة.

جدول رقم (3) توزيع المرضى المستخدمين للجرعات العليا والدنيا من الستيروئيدات القشرية الانشاقية حسب العمر والجنس

المجموع	90-95	85-90	80-85	75-80	70-75	65-70	الفئات العمرية	
							الجرعة العليا	الجرعة الدنيا
17	1	2	4	4	3	3	ذكر	مستخدمي الستيروئيد القشري الانشاقى
65,4	3,8	7,7	15,4	15,4	11,5	11,5	النسبة %*	
9	1	1	1	2	2	2	انثى	
34,6	3,8	3,8	3,8	7,7	7,7	7,7	النسبة %*	
26	2	3	5	6	5	5	المجموع	
100	7,7	11,5	19,2	23,1	19,2	19,2	النسبة %*	
7	1	1	1	1	1	2	ذكر	
58,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	16,7	النسبة %*	
5	0	1	1	1	1	1	انثى	
41,7	0	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	النسبة %*	

* النسبة المئوية مقربة إلى 0,1

12	1	2	2	2	2	3	المجموع		
100	8,3	16,7	16,7	16,7	16,7	25	النسبة % *		
10	1	1	1	2	3	2	ذكر	الجرعة العليا من الستيروئيد القشري الانشاقى	مستخدمي الستيروئيد القشري الانشاقى + الجهازى
66,7	6,7	6,7	6,7	13,3	20	13,3	النسبة %*		
5	0	0	1	1	1	2	انثى		
33,3	0	0	6,7	6,7	6,7	13,3	النسبة % *		
15	1	1	2	3	4	4	المجموع		
100	6,7	6,7	13,3	20	26,7	26,7	النسبة % *		
5	0	1	1	1	1	1	ذكر		
71,4	0	14,3	14,3	14,3	14,3	14,3	النسبة % *	الجرعة الدنيا من الستيروئيد القشري الانشاقى	
2	0	0	1	0	1	0	انثى		
26,8	0	0	13,4	0	13,4	0	النسبة %*		
7	0	1	2	1	2	1	المجموع		
100	0	14,3	28,6	14,3	28,6	14,3	النسبة % *		

من الجدول رقم (3) نجد أن نسبة مستخدمي الجرعة العليا من الستيروئيد القشري الانشاقى في المجموعتين تفوق نسبة مستخدمي الجرعات الدنيا منه، كذلك زيادة نسبة الذكور بالنسبة للإناث .

سنعرض الآن توزيع الحالات المرضية (نسبة تطور الداء السكري) كالتالي:

جدول رقم (4) توزيع الحالات المرضية (نسبة تطور الداء السكري) ومقارنتها بالنسبة للشاهد

النسبة % (الحالة المرضية/ الشاهد)*	الحالة المرضية	الشاهد	توزيع المرضى	
0	0	19	65-70	الفئات العمرية
0	0	16	70-75	
9	1	11	75-80	
0	0	6	80-85	
20	1	5	85-90	
0	0	3	90-95	
3,3	2	60	المجموع	
2,6	1	39	ذكر	الجنس
4,8	1	21	أنثى	
3,3	2	60	المجموع	
2,6	1	38	إنشاقى	نوع الستيروئيد الانشاقى المستخدم
4,5	1	22	إنشاقى + جهازى	
3,3	2	60	المجموع	
4,8	2	41	عليا	

* النسبة المئوية مقربة إلى 0,1

0	0	19	دنيا	مقدار الجرعة المستخدمة	
3,3	2	60	المجموع		
0	0	12	دنيا	الستيروئيد	نوع
3,8	1	26	عليا	القشري	الستيروئيد
2,6	1	38	المجموع	الانشاقى	الانشاقى
0	0	7	دنيا	الستيروئيد	والجرعة
6,7	1	15	عليا	القشري	المستخدمة
4,5	1	22	المجموع	الانشاقى + الجهازى	معاً

ملاحظات حول توزيع الحالات المرضية: من الجدول رقم (4)

- 1- أعلى نسبة للإصابة تتوضع بالفئة العمرية 85-90 (20%) تليها الفئة العمرية 75-80 (9%) .
- 2- زيادة نسبة الإصابة لدى الإناث (4,8%) مقارنة مع الذكور (2,6%).
- 3- نسبة تطور الداء السكري لدى مستخدمي الستيروئيد القشري الانشاقى (2,6%) بعامل ارتباط إحصائي ضعيف جداً حسب معادلة بيرسون ($r = 0,08$) لكنها ترتفع لدى مستخدمي الستيروئيد القشري الانشاقى والمعرضين للستيروئيد القشري الجهازى إلى (4,5%) بعامل ارتباط إحصائي ضعيف جداً حسب معادلة بيرسون ($r = 0,06$) ويعل ذلك بتأثير الستيروئيد القشري الجهازى.
- 4- جميع حالات الداء السكري تطورت لدى مستخدمي الجرعات العالية من الستيروئيد القشري الانشاقى لكن بنسبة ضعيفة أيضاً (3,8%)، لكنها ترتفع لدى مستخدمي الستيروئيد القشري الانشاقى والمعرضين للستيروئيد القشري الجهازى إلى (6,7%)، حيث الدلائل الإحصائية تؤكد ضعف الارتباط واستقلال العلاقة بينهما حسب قانون (كاي مربع)، بينما لم يشاهد أي حالة لدى مستخدمي الجرعات الدنيا من الستيروئيد القشري الانشاقى، وتعل هذه النسبة بطول مدة استخدام الجرعات العالية من الستيروئيد القشري الانشاقى في المجموعتين حتى قبل دخولهم الدراسة، بينما لم تشاهد أية حالة داء سكري لدى مستخدمي الجرعات الدنيا من الستيروئيد القشري الانشاقى.
- ففي حالة الداء السكري المتطورة في المجموعة الأولى (مستخدمي الستيروئيد القشري الانشاقى) نتجت عن استخدام الستيروئيد القشري الانشاقى لمدة < 7 سنوات وجرعة (750 - 1000 ميكرو غرام كجرعة كلية يومية) قبل دخولهم الدراسة.
- في حالة الداء السكري المتطورة في المجموعة الثانية (مستخدمي الستيروئيد القشري الانشاقى والمعرضين للستيروئيد القشري الجهازى) نتجت عن استخدام الستيروئيد القشري الانشاقى لمدة < 10 سنوات وجرعة < 1000 ميكرو غرام كجرعة كلية يومية والتعرض لهجمات اشندادية- بمعدل 1,5 هجمة بالسنة تعرض خلالها المريض لاستخدام الستيروئيدات القشرية الجهازية أيضاً- قبل دخولهم الدراسة.
- مما يدل على وجود خطورة خفيفة جداً بتطور الداء السكري عند الاستخدام الطويل الأمد وجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية الانشاقية.

الدراسات المقارنة:**1- الدراسات المحلية:**

لا تتوفر دراسات محلية حول هذا الموضوع .

2- الدراسات العالمية:

1- دراسة مشابهة أجريت في مقاطعة كيويك الكندية نشرت عام 2002 قد تضمنت المرضى المسجلين ضمن منظومة الضمان الصحي بين عام 1989 و عام 1996 .

2- دراسة مشابهة أجريت في مركز أوناريو التابع لوزارة الصحة الكندية نشرت عام 2002 قد تضمنت المرضى المقبولين بحالات اسعافية حادة في المشافي التابعة لها بين عام 1991 و عام 1999.

جدول رقم (5) مقارنة دراستنا بالدراسات العالمية

دراسة مركز اوناريو الكندي (% العام الأول)*	دراسة مقاطعة كيويك الكندية (% العام الأول)*	دراستنا (% العام الأول)*	نسبة الداء السكري / نوع المسبب
2,1	1,8	2,6	الستيروئيد القشري الإنشاقى
5,1	4,6	4,5	الستيروئيد القشري الانشاقى والجهازى
----	2	3,8	الجرعة العليا من الستيروئيد القشري الإنشاقى
----	1,4	0	الجرعة الدنيا من الستيروئيد القشري الإنشاقى

ملاحظات حول الدراسة المقارنة:

1- هناك فارق ضئيل بين دراستنا والدراسات المقارنة فيما يتعلق بنسبة حدوث الداء السكري المسبب باستخدام الستيروئيدات القشرية الإنشاقية قد يعود ذلك لصغر حجم العينة مما جعل النتائج أقل دقة.

2- تقارب نسبة حدوث الداء السكري المسبب باستخدام الستيروئيدات الإنشاقية و الجهازية بين الدراسات المقارنة لكن تبقى أعلى من نسبة حدوث الداء السكري المسبب باستخدام الستيروئيدات القشرية الإنشاقية وذلك يعود للتأثيرات الجهازية .

3- ارتفاع نسبة حدوث الداء السكري المسبب بالجرعات العالية من الستيروئيد القشري الانشاقى عن الدراسة المقارنة الأولى (أجريت في مقاطعة كيويك) بسبب صغر حجم العينة وقصر مدة الدراسة في دراستنا ولفس السبب لم تسجل لدينا أي إصابة بالداء السكري لدى مستخدمي الجرعات الدنيا من الستيروئيد القشري الانشاقى في دراستنا مقابل 1,4% في الدراسة المقارنة الأولى (أجريت في مقاطعة كيويك) .

* النسبة المئوية مقربة إلى 0,1

الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- وجود خطورة خفيفة لتطور الداء السكري عند استخدام الستيروئيدات القشرية الانشاقية بجرعات عالية ولفترة طويلة من الزمن.
- 2- تزداد خطورة الداء السكري عند مشاركة الستيروئيدات القشرية الإنشاقية مع الستيروئيدات القشرية الجهازية ولو لفترة قصيرة .
- لذا نوصي بمايلي:
 - 1- مراقبة سكر الدم عند استخدام الستيروئيدات القشرية الانشاقية عندما تكون بجرعات عالية وبصفة خاصة عندما تستخدم لفترة طويلة جداً عند المسنين .
 - 2- يفضل عند استخدام الستيروئيدات القشرية الجهازية في الهجمات الحادة من الأمراض الرئوية الانسدادية أن تكون لفترة قصيرة ثم تتابع بعدها بالستيروئيدات القشرية الإنشاقية لتقليل خطر الداء السكري إلى أقل ما يمكن .
 - 3- نوصي باجراء مثل هذه الدراسة في المستقبل على مرضى الربو (حيث عمرهم غالباً أصغر واستخدام الستيروئيدات القشرية الانشاقية لديهم عادة يكون لفترة أطول).

المراجع:

- 1- LIPWORTH, B. J. *Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy*. Arch Intern Med May 10, 1999, 59:941-55.
- 2- BARNES, P.J. *Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma*. J Allergy Clin Immunol, 1998, 102: 531-538.
- 3- NANDINI ,D; LUCIE, B; JACQUES, L . *Inhaled corticosteroids and the risk of diabetes among the elderly* .Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol , Montreal, Quebec, Canada, 2002, 54: 59-64 .
- 4- FAULI, J.L ; TORMEY, W ; TORMEY ,V; BURKE, C. *High dose inhaled corticosteroids and dose dependent loss of diabetic control*. Br Med J, 1998, 317: 1491.
- 5- GURUITZ, J ; BOHN ,R ; GLYNN ,R; MONANE, M ; MOGUN, H ; AVORN, J. *Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy*. Arch Intern Med, 1994, 154:97-101.
- 6- POWELL, H ; GIBSON ,P.G. *Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach*. Med J Aust ,2003, 178: 223-25.
- 7 - WILSON, J.W ; ROBERTSON, C.F. *Inhaled steroids - too much of a good thing?* . Med J Aust, 2002, 177: 288-89.

