مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (40) العدد (2) 2018
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (40) No. (2) 2018

25-Hydroxy vitamin D_3 in newly diagnosed ischemic heart disease patients: field study

Dr. Faisal Redwan*
Dr. Basem Maroof**
Shagaf Gassan Omran***

(Received 7 / 11 / 2017. Accepted 25 / 3 / 2018)

□ ABSTRACT □

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in the world and is one of the most common diseases worldwide. Considering that comes vitamin D as an anti-atherogenic potential factor, supported by a lot of studies that describe his relationship with cardiovascular disease, and this study aims to compare serum levels of vitamin D among cardiovascular disease patients and healthy people within the Syrian coast area. Study sample was divided into two groups; Patients group: included 50 patients who admitted for coronary angiography at Tishreen University hospital in Lattakia, patients had ≥50% stenosis at least in one major coronary artery, control group: included 42 patients had normal coronary arteries and no angiographic evidence of artery occlusion. The serum levels of vitamin D among the two groups of the study have been measured by the enzyme-linked immunosorbent assay technique (ELISA).

The results showed a clear decline in vitamin D values in patients group compared with the control group, where the average values 12.1ng/ml versus 17.4 ng/ml (P-V=0.000). In addition, we found that the decreased levels of serum vitamin D corresponded with smoking, having fish less than one time a week. we hadn't find a relationship links serum levels of vitamin D with the number of stenotic major coronary arteries (one vessel-double vessel-triple vessel) (P-V=0.463) or with the severity of stenosis (graded as 50%-70%, >70%-90% - >90%) in the patients group (P-V=0.404). In conclusion, necessity of measuring the serum level of vitamin D in ischemic heart disease patients especially newly diagnosed, that may help in more maximal management to the patient.

Keywords: Vitamin D, Ischemic heart disease, Coronary angiography.

* **Professor, department of laboratory medicine, faculty of medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
** **Associate Professor, faculty of medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
*** **Postgraduate student (laboratory diagnosis), faculty of medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria. (shagaf.omran86@outlook.com)**

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (40) العدد (2) 2018
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (40) No. (2) 2018

25-هيدروكسي فيتامين د3 لدى مرضى الداء القلبي الإقفاري المشخصين حديثاً: دراسة ميدانية

الدكتور فيصل رضوان*
الدكتور باسم معروف**
شغف غسان عمران***

(تاريخ الإيداع 7 / 11 / 2017. قُبِل للنشر في 25 / 3 /2018)

□ ملخّص □

يعد الداء القلبي الإكليلي السبب الرئيسي المؤدي للوفاة والعجز في العالم، وهو أحد أكثر الأمراض شيوعاً في العصر الحديث، ضمن هذا الواقع يأتي الفيتامين د كعامل مضاد محتمل، مدعم ذلك بمئات الدراسات التي تصف علاقته مع أمراض الأوعية الإكليلية. تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة المستويات المصلية لفيتامين د بين الأشخاص الأصحاء والأشخاص المصابين بالداء القلبي الإكليلي في منطقة الساحل السوري. تم تقسيم عينة البحث إلى مجموعتين؛ مجموعة المرضى: شملت 50 مريض من الذين خضعوا لتصوير الأوعية الإكليلية الظليل في مشفى تشرين الجامعي في مدينة اللاذقية، والذي أظهر تصوير الأوعية الإكليلية لديهم تضيق ≤50% في شريان إكليلي رئيسي واحد على الأقل من الشرايين الإكليلية الرئيسية، مجموعة الشاهد: شملت 42 مريضاً من الذين أظهر تصوير الأوعية لديهم أن الشرايين الإكليلية سليمة ولا يوجد فيها أي لويحة عصيدية، وقمنا بدراسة المستويات المصلية لفيتامين د لدى مجموعتي الدراسة بطريقة المقايسة المناعية الإنزيمية(ELISA).

أظهرت النتائج انخفاضاً واضحاً في قيم فيتامين د لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الشاهد حيث كان متوسط القيم12.1 ng/ml مقابل 17.4 ng/ml (P-V= 0.000)، كما وجدنا أن القيم الأخفض لفيتامين د كانت بنسبة أعلى لدى المرضى المدخنين وعند الأشخاص الذين يتناولون السمك بمعدل أقل من مرة/أسبوعياً، ولم نجد علاقة تربط المستويات المصلية لفيتامين د مع عدد الشرايين الإكليلية المتضيقة (شريان واحد، شريانين اثنين، ثلاث شرايين) (P-V= 0.463) أو مع درجة التضيق الوعائي لدى مجموعة المرضى (50-70%،>70-90%،>90%) (P-V=0.404)، بالنتيجة ضرورة إجراء معايرة فيتامين د لجميع مرضى الداء القلبي الإقفاري خاصةً المشخصين حديثاً، مما قد يخدم في تدبير أكثر شمولية للمريض.

الكلمات المفتاحية: فيتامين د- الداء القلبي الإقفاري- تصوير الأوعية الإكليلية الظليل.

* **مدرس- قسم الطب المخبري- كلية الطب البشري- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.**
** **أستاذ مساعد- كلية الطب البشري- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.**
*** **طالبة دراسات عليا (ماجستير تشخيص مخبري عام) - كلية الطب البشري- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.**

مقدمة:

يسبب الداء القلبي الإقفاري أو كما يدعى أيضاً الداء القلبي الإكليلي في البلدان المتطورة الموت والعجز وتكلفة اقتصادية مرتفعة أكثر من أي مرض آخر وهو المرض المزمن والخطير والمهدد للحياة الأكثر شيوعاً في العالم (1)، وقد قدرت منظمة الصحة العالمية (WHO) ارتفاعاً في معدل الوفيات جراء الداء القلبي الإكليلي من 17.1 مليون عام 2004 حتى 23.4 مليون عام 2030 (2)، وفي سورية أظهر المسح الذي أجري في مدينة حلب أن نسبة الوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية بلغت 45.5%، كما أن نسبة انتشار أمراض القلب بلغت 4.8%. (3)

إن عوز فيتامين د شائع عالمياً حيث أظهرت دراسة أوروبية واسعة انتشار لعوز فيتامين د (المستوى المصلي <20 نانو غرام/مل) عند أكثر من 30% من البالغين، وترتفع هذه النسبة حتى 75% عند الأشخاص المعمرين. (4)، ووُجدت مستويات منخفضة من الفيتامين <20 نانو غرام/مل منتشرة بشكل أعظمي في جنوب آسيا والشرق الأوسط، ربما بسبب نمط اللباس التقليدي الذي يحدّ من التعرض لأشعة الشمس بالإضافة إلى فترات الإرضاع المطوّلة دون التزوّد بمكمّلات فيتامين د. (5)

إن معدلات انتشار عوز فيتامين د والداء القلبي الإكليلي تتزايد مع الابتعاد عن خط الاستواء، ولوحظت معدلات أعلى للإصابة بالداء القلبي الإقفاري في البلدان التي يتعرض سكانها لمستويات أقل من الأشعة فوق البنفسجية. (6)

أظهرت الدراسات الوبائية (7)(8) انتشاراً أعلى للداء القلبي الإقفاري وارتفاع الضغط الدموي مع زيادة الابتعاد عن خط الاستواء، وهذه المعدلات المرتفعة ارتبطت مع زيادة انتشار عوز فيتامين د في تلك المناطق مع تعرض أقل لأشعة الشمس، وتدعم الدراسات السريرية دور فيتامين د في الحفاظ على الصحة القلبية الوعائية عبر كل من التأثير المباشر لفيتامين د على الخلايا العضلية القلبية والتأثيرات غير المباشرة للفيتامين على مستويات الكالسيوم. (9)

توصلت الدراسات إلى أن انخفاض المستويات المصلية لفيتامين د ارتبط مع حدوث الداء القلبي الإقفاري، والآليات المقترحة التي تشرح هذا الترابط تتضمن: تأثير فيتامين د على نظام الرينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون(RAAS) عن طريق تثبيط مباشر للتعبير الجيني عن الرينين، إضافة لدور فيتامين د في تحسين المطاوعة الوعائية وفي تحسين ضبط سكر الدم حيث أُقترح فيتامين د كعامل يزيد من حساسية الأنسولين، كما يملك فيتامين د تأثيرات مضادة للالتهاب(10)عبر تثبيط سبل البروستاغلاندينات والسيكلوأوكسيجيناز وزيادة التعبير عن السيتوكينات المضادة للالتهاب، إضافةً لتأثيرات مضادة للتعصد فهو يثبط تشكل الخلايا الرغوية (foam cells) وقبط الكوليسترول من قبل البالعات(macrophages)، كما يثبط التكاثر الخلوي للخلايا العضلية الملساء الوعائية.(11)

اقترح Zitterman وآخرون أن المستوى المصلي لفيتامين د الذي يتراوح بين 30-35 نانو غرام/مل هو المستوى الأمثل لإنقاص معدل الوفيات جراء الداء القلبي الوعائي. (12)

أهمية البحث وأهدافه:

في مقابل العدد الهائل من الدراسات العالمية حول الداء القلبي الإقفاري، وتصاعد البحث حول دور فيتامين د الوقائي أو العلاجي المحتمل لهذا المرض، نجد قلة من الدراسات المماثلة على مستوى الشرق الأوسط التي تعنى بفيتامين د ودوره الاستقلابي في الحدثية المرضية لأمراض الأوعية الإكليلية محلياً، تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة

المستويات المصلية لفيتامين د بين الأشخاص الأصحاء والأشخاص المصابين بالداء القلبي الإكليلي في منطقة الساحل السوري.

طرائق البحث ومواده:

عينة البحث: تم تقسيم عينة البحث إلى مجموعتين ؛ المجموعة الأولى (مجموعة المرضى): شملت هذه المجموعة 50 مريض من الذين خضعوا لتصوير الأوعية الإكليلية الظليل (Coronary angiography) في مشفى تشرين الجامعي في مدينة اللاذقية، والذي أظهر تصوير الأوعية الإكليلية لديهم تضيق ≤50% في شريان إكليلي رئيسي واحد على الأقل من الشرايين الإكليلية الرئيسية (الشريان الأمامي النازل، الشريان المنعكس، الشريان الإكليلي الأيمن)، المجموعة الثانية (مجموعة الشاهد): شملت هذه المجموعة 42 مريضاً من الذين أظهر تصوير الأوعية لديهم أن الشرايين الإكليلية سليمة، ولا يوجد فيها أي لويحة عصيدية.

منهجية البحث:

دراسة تحليلية نمط حالة- شاهد، أجريت خلال الفترة الزمنية الممتدة بين شهري (أيار-آب) لعام 2016، أخذت موافقة جميع المرضى على ملء استبيان خاص بالدراسة، وجمعت البيانات الشخصية للمشاركين وهي: العمر والجنس والعمل ودرجة التعلم والحالة الاجتماعية ومشعر كتلة الجسم وعادات التدخين ووجود قصة عائلية للداء القلبي الإكليلي، تم السؤال عن الاضطرابات الأخرى المرافقة التي تشكل عوامل خطورة قوية للداء القلبي الإكليلي وهي فرط التوتر الشرياني الأولي، الداء السكري النمط الثاني، فرط كوليسترول الدم العائلي، فرط الشحوم الثلاثية العائلي، وكذلك تم جمع البيانات المتعلقة بالفعاليات اليومية التي قد تؤثر على مستوى الفيتامين د، وجمعت البيانات حول النظام الغذائي، أما بالنسبة لموجودات التصوير الوعائي الظليل فقد تضمن الاستبيان عدد الشرايين الإكليلية الرئيسية المتضيقة وهي: الشريان الأمامي النازل الأيسرLeft Anterior Descending artery، الشريان المنعكس Circumflex artery، الشريان الإكليلي الأيمنRight coronary artery ، إضافةً لدرجة التضيق الشرياني في كل منها، كما درست مجموعة من المعالم المخبرية الروتينية لدى مجموعة المرضى فقط، وذلك بمراجعة أضابير المرضى بعد القبول مباشرة.

معايير الاستبعاد من الدراسة: المرضى مع جراحة مجازات إكليلية- المرضى الذين يتناولون مضاهيات فيتامين د- مرضى القصور الكبدي أو الكلوي- المرضى الذين يتناولون أدوية تؤثر على استقلاب فيتامين د مثل الفينيتوئين أو الستيروئيدات- المرضى المصابون بأمراض يحتمل ترافقها مع نقص فيتامين د مثل أدواء الأمعاء الالتهابية- التصلب العديد- الداء الرثياني- الذئبة الحمامية الجهازية وغيرها.

الاختبارات المجراة:

جمعت عينات مجموعتي الدراسة بمقدار (3-5مل) من الدم الوريدي لكل مريض ضمن أنبوب جاف أو أنبوب تعداد(EDTA) ونبذت مباشرةً (4000 دورة / الدقيقة) لمدة 5 دقائق، ووضع المصل الناتج في عبوات حافظة، وحفظت العينات بدرجة حرارة -20 مئوية إلى وقت إجراء المقايسات. تم أخذ عينات لمعايرة مستوى فيتامين د لمجموعة المرضى والشاهد مباشرةً عند القبول وتم العمل على العينات باتباع طريقة المقايسة المناعية المرتبطة بالإنزيم ELISA (Enzyme- Linked Immunosorbent Assay) باستخدام جهاز(NIMSA) نصف الآلي. تعتمد هذه

الطريقة على استخدام أضداد مرتبطة بإنزيمات قادرة على التفاعل مع ركائز نوعية لها وتغيير لونها، يوجد طريقتان للاختبار: الطريقة غير المباشرة (لكشف الأضداد باستخدام مستضد مثبت على الجدار الداخلي لحجيرة الفحص)، وطريقة الساندويش (لكشف المستضد باستخدام ضد مثبت على الجدار الداخلي لحجيرة الفحص) وهي الطريقة المعتمدة.

الدراسة الإحصائية:

تم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بين متغيرين نوعيين (وصفيين) مثل (التدخين، الجنس، الحالة الاجتماعية، القصة العائلية)، واستخدم اختبار الانحدار البسيط Simple linear regression لدراسة العلاقة بين متغيرين كميين مثل (العمر، مشعر كتلة الجسم، عدد ساعات التعرض للشمس يومياً)، استخدمت الاختبارات التالية:

Compare means: Means, One-sample Test, One-Way Anova لدراسة العلاقة بين متغير نوعي وآخر كمي .استخدم البرنامج الإحصائي IBM SPSS Statistics 20، واعتبرتP–V ذات قيمة إحصائية عندما تكون أقل من 0.05.

النتائج والمناقشة:

النتائج

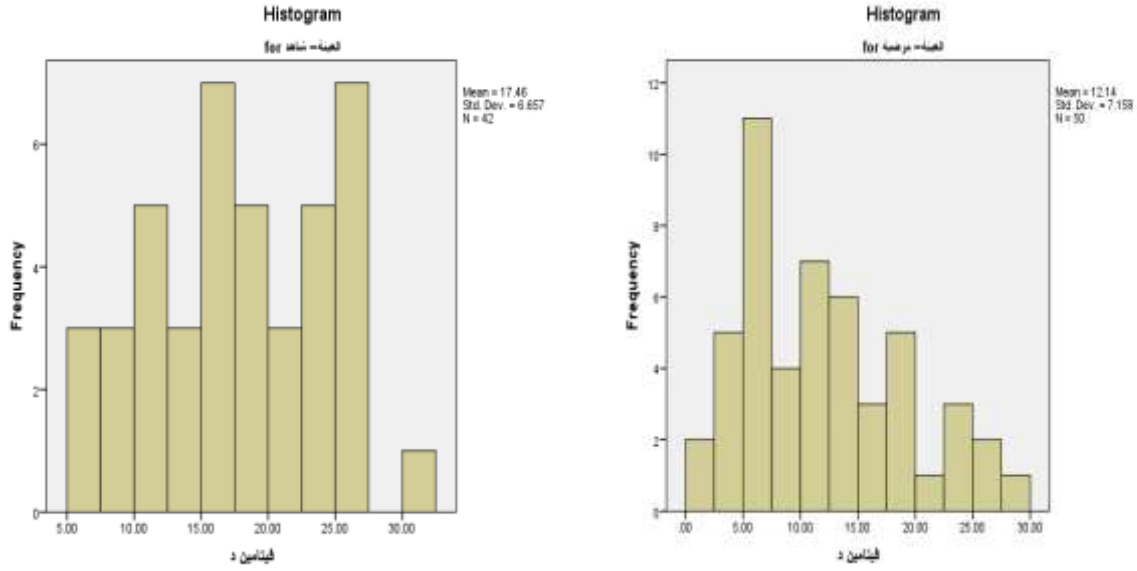
ضمت دراستنا 50 مريض بعمر وسطي (10.4±57.9)، منهم 32 ذكر بنسبة 64 %، و18 أنثى بنسبة 36 %، أما مجموعة الشاهد فقد ضمت 42 شخصاً بعمر وسطي (10.2±47.5)، منهم 19 ذكر (45.2%)، و23أنثى (54.8%). تمت دراسة الخصائص السريرية التالية: العمر، الجنس، الحالة الاجتماعية، درجة التعلم، التدخين، مشعر كتلة الجسم BMI، عدد ساعات التعرض للشمس يومياً، تناول الحليب بمعدل كأس/ أسبوعياً، عدد مرات تناول السمك أسبوعياً، وجود القصة العائلية للداء القلبي الإكليلي لدى مجموعتي الدراسة، لم تكن الفروقات بين مجموعتي الدراسة ذات أهمية إحصائية من حيث الحالة الاجتماعية(P–V=0.085) أو درجة التعلم (P–V=0.42) أو مشعر كتلة الجسم BMI (P–V=0.404) أو التدخين (P–V=0.253) أو عدد ساعات التعرض للشمس (P–V=0.97) أو عدد مرات تناول السمك أسبوعياً (P–V=0.798) أو تناول الحليب كأس/أسبوعياً (P–V=0.152)، بينما لاحظنا وجود فرق ذو دلالة معنوية (P–VALUE<0.05) في الخصائص السريرية التالية (**العمر، القصة العائلية**) بين مجموعة المرضى ومجموعة الشاهد.

عند دراسة المعالم المخبرية الروتينية لدى مجموعة المرضى وجدنا أن متوسط الهيموغلوبين لدى المرضى (**12,2**±1,6) mg/dl، ومتوسط حجم الكرية الوسطي (**80,5**±9,5) fl، ومتوسط خضاب الكرية الوسطي (**27,7**±2,6) pg، متوسط الكرياتين فوسفو كيناز (**212,2**±233,6) u/l، ومتوسط الكرياتين كيناز–mb (**13,25**±7,8) u/l، وأخيراً متوسط البروتين المتفاعل – C (**17,07**±32,1) mg/l، لم يتم دراسة المعالم المخبرية الروتينية لدى مجموعة الشاهد وبالتالي لم يتسنى دراسة الفرق بين مجموعتي الدراسة على مستوى هذه المعالم.

الجدول (1): قيم فيتامين د لدى مجموعتي الدراسة

عيار فيتامين د ng/ml	مجموعة المرضى n=50	مجموعة الشاهد n=42
المتوسط	12.14	17.46
الوسيط	11.06	17.55
الانحراف المعياري	7.15	6.65
القيم الصغرى	1.30	5.16
القيم الكبرى	27.8	30.50
المدى	26.50	25.34

من الجدول (1) نلاحظ أن المتوسط الحسابي لقيم فيتامين د لدى مجموعة المرضى (12.1ng/ml) بانحراف معياري (7.1)، بينما لدى الشواهد لوحظ أن المتوسط الحسابي لقيم فيتامين د(17.4ng/ml) بانحراف معياري (6.6)، وهو أعلى مما هو عليه لدى مجموعة المرضى.



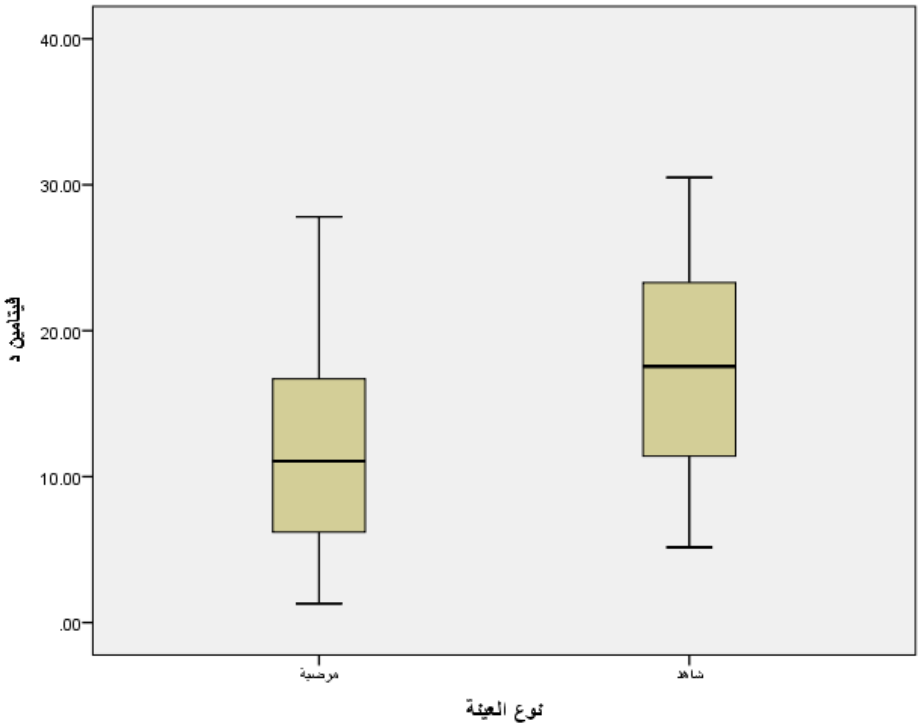
التمثيل البياني (Bar charts) لعيار فيتامين د لدى مجموعتي الدراسة

ولبيان إن كانت الفروق في مستويات فيتامين د بين مجموعتي المرضى والشاهد ذات دلالة إحصائية فقد قمنا بإجراء اختبار ANOVA المبينة نتائجه في الجدول (2):

الجدول (2) يظهر المتوسط والانحراف المعياري لعيار فيتامين د لكل من مجموعتي الدراسة وقيمة P-VALUE المحسوبة

عيار فيتامين د ng/ml	مجموعة المرضى n=50	مجموعة الشاهد n=42
المتوسط(Mean)	12.14	17.46
الانحراف المعياري(SD)	7.15	6.65
P-VALUE	0.000(<0.05)	

من الجدول السابق لوحظ وجود فرق ذي دلالة معنوية ($P<0.05$) في تراكيز فيتامين د بين مجموعة المرضى ومجموعة الشاهد.



التمثيل البياني (Box plot) لعيار فيتامين د لدى مجموعتي الدراسة

هنا يظهر التمثيل البياني الفرق الواضح في عيارات فيتامين د المصلي بين مجموعتي المرضى والشاهد لتكون القيم أخفض بشكل ملحوظ عند مجموعة المرضى.

ولدراسة علاقة فيتامين د مع الخصائص السريرية قمنا بتوزيع قيم فيتامين د إلى فئات (تحويل البيانات من كمية إلى وصفية):

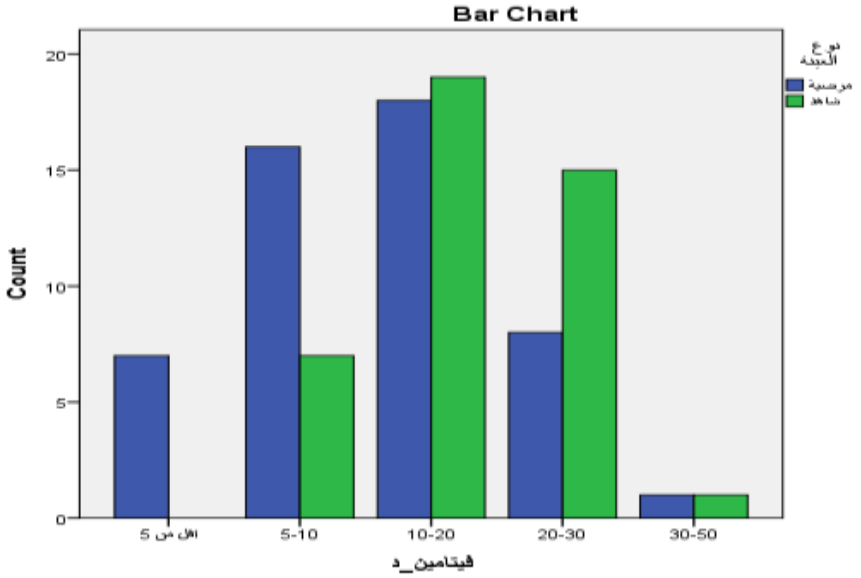
الجدول (3) توزع قيم فيتامين د لمجموعتي الدراسة، تم التعبير عن النتائج بكتابة العدد يليه النسبة المئوية ضمن قوسين ()

	المجال	CAD+	CAD-	Total
قيم فيتامين د ng/ml	أقل من 5	7(%14)	0(%0)	(%7.6)7
	10-5	16(%32)	7(%16.7)	(%25)23
	20-10	18(%36)	19(%45.2)	(%40.2)37
	30-20	8(%16)	15(%35.7)	(%25)23
	50-30	1(%2)	1(%2.4)	(%2.2)2
	Total	(%100) 50	42(%100)	(%100)92

CAD: Coronary Artery Disease

الجدول (4) توزع قيم فيتامين د حسب التعليمات المرافقة للعتاد (kit)

25-OH vitamin D concentration	ng/ml
عوز شديد جداً	<5
عوز شديد	5-10
عوز فيتامين د	10-20
مستوى دون الأمثل	20-30
المستوى الأمثل	30-50

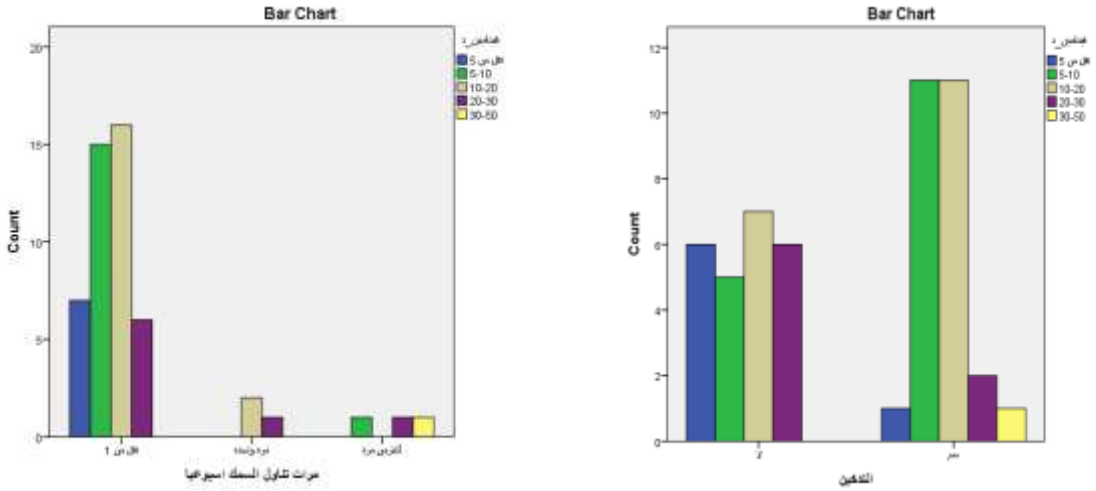


تمثيل بياني Bar chart لقيم فيتامين د لدى مجموعتي الدراسة بعد التوزيع إلى فئات

من التمثيل البياني السابق نلاحظ أنه لدى المرضى تركزت قيم فيتامين د ضمن الفئتين (5-10) و(10-20)ng/ml (عوز شديد، عوز فيتامين د)، بينما لدى الشواهد تركزت قيم فيتامين د ضمن الفئتين (10-20) و(20-30) ng/ml (عوز، مستوى دون الأمثل).

مما سبق نلاحظ أن هناك فروقات واضحة في توزع مستويات فيتامين د بين المرضى والشواهد ولبيان فيما إذا كانت الفروق الواردة سابقاً دالة إحصائياً قمنا باختبار Chi-square ووجدنا أن قيمة p-value تساوي (0.017) وهي أقل من مستوى الدلالة البالغ 0.05 وبالتالي الفروق الواردة سابقاً دالة إحصائياً.

في دراسة العلاقة بين فيتامين د والخصائص السريرية لدى مجموعة المرضى وجد أن هناك علاقة ذات دلالة معنوية مع اثنين من هذه الخصائص وهي: **التدخين، عدد مرات تناول السمك أسبوعياً.** (P-VALUE<0.05)



التمثيل البياني (Bar chart) لعلاقة فيتامين د مع كل من التدخين وعدد مرات تناول السمك أسبوعياً

حيث وجد أن القيم الأخفض لفيتامين د كانت بنسبة أعلى لدى المرضى المدخنين ولدى الأشخاص الذين يتناولون السمك بمعدل أقل من مرة/أسبوعياً.

قمنا بدراسة العلاقة المحتملة بين مستويات فيتامين د وعوامل الخطورة للداء القلبي الإقفاري، تضمنت عوامل الخطورة في بحثنا فرط التوتر الشرياني الأولي (Primary Hypertension)، والداء السكري النمط الثاني (Diabetes Mellitus type 2)، وفرط الكوليسترول العائلي (Familial Hypercholesterolemia) والذي يعتبر من أشهر عوامل الخطر المؤهبة للتصلب العصيدي وأخيراً فرط الشحوم الثلاثية العائلي (Familial Hypertriglyceridemia).

الجدول (5) يبين توزع عينة الدراسة بحسب عوامل الخطورة

عوامل الخطورة		CAD+	CAD-	Total	P-VALUE
فرط التوتر الشرياني	لا	32%	73.8%	51.1%	0.00
	نعم	68%	26.2%	48.9%	
الداء السكري	لا	70%	88.1%	78.3%	0.31
	نعم	30%	11.9%	21.7%	
فرط الكوليسترول العائلي	لا	80%	88.1%	83.7%	0.22
	نعم	20%	11.9%	16.3%	
فرط الشحوم الثلاثية العائلي	لا	80%	92.9%	85.9%	0.70
	نعم	20%	7.1%	14.1%	

CAD: Coronary Artery Disease

عند دراسة الفروق في نسب انتشار فرط التوتر الشرياني بين مجموعتي الشاهد والمرضى وجدنا أن قيمة P-VALUE تساوي 0.00 وهي أصغر من مستوى الدلالة البالغ 0.05 وبالتالي الفروق دالة إحصائياً، بينما لم تكن الفروقات بين مجموعتي الدراسة ذات أهمية إحصائية من حيث وجود الداء السكري (P-V=0.31)، أو فرط الكوليسترول العائلي (P-V=0.22) أو فرط الشحوم الثلاثية العائلي (P-V=0.70). P-V>0.05

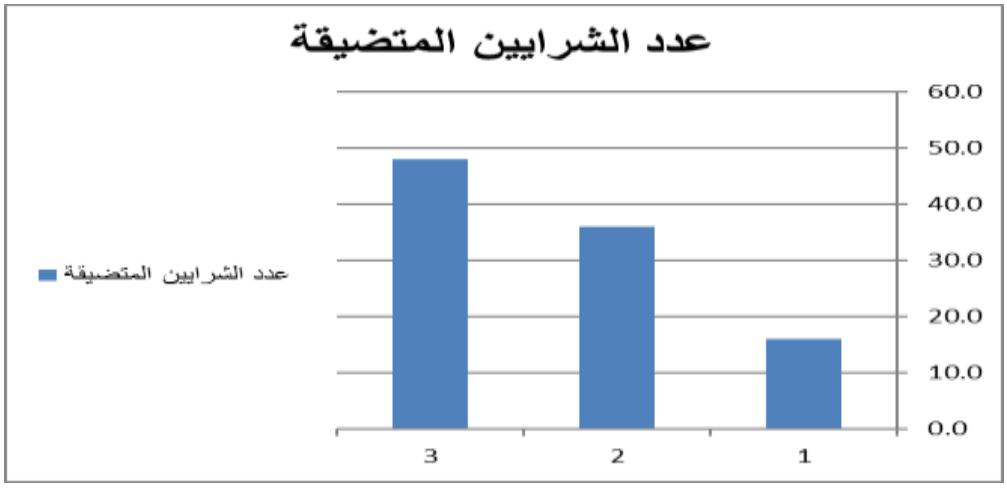
لم نجد أي علاقة بين قيم فيتامين د وعوامل الخطورة القلبية المدروسة: فرط التوتر الشرياني (P-V=0.37)، الداء السكري (P-V=0.713)، فرط الكوليسترول العائلي (P-V=0.144)، فرط الشحوم الثلاثية العائلي (P-V=0.07). P-V>0.05

لدراسة علاقة قيم فيتامين د مع عدد الشرايين المتضيقة قمنا بتقسيم المرضى حسب عدد الشرايين المتضيقة إلى ثلاث مجموعات: المجموعة الأولى: مجموعة المرضى التي أظهر تصوير الأوعية الإكليلية تضيق في شريان واحد فقط من الشرايين الإكليلية الرئيسية (الشريان الأمامي النازل Left Anterior Descending artery، الشريان المنعكسCircumflex artery، الشريان الإكليلي الأيمنRight Coronary artery)، المجموعة الثانية: مجموعة المرضى التي أظهر تصوير الأوعية الإكليلية تضيق في شريانين اثنين من الشرايين الإكليلية الرئيسية، المجموعة الثالثة: مجموعة المرضى التي أظهر تصوير الأوعية الإكليلية تضيق في الشرايين الإكليلية الرئيسية الثلاث.

الجدول (6) يبين توزع المرضى بحسب عدد الشرايين المتضيقة

عدد الشرايين المتضيقة	Frequency	Percent
شريان واحد(One vessel disease)	8	%16
شريانين اثنين (Double vessel disease)	18	%36
ثلاث شرايين (Triple vessel disease)	24	%48
Total	50	100.0

من الجدول (6) نلاحظ أن 16% من المرضى (8 مرضى) لديهم تضيق بشريان واحد فقط من الشرايين الإكليلية، 36% من المرضى (18 مريض) لديهم تضيق بشريانين اثنين، و48% من المرضى (24 مريض) لديهم تضيق بثلاث شرايين إكليلية.



التمثيل البياني(Bar chart) يبين توزع المرضى بحسب عدد الشرايين المتضيقة

وفي دراسة العلاقة المحتملة بين مستويات فيتامين د وعدد الشرايين الإكليلية المتضيقة المثبت بتصوير الأوعية الإكليلية الظليل باستخدام اختبار Chi-Square لم نجد علاقة ذات دلالة إحصائية P-V=0.463 .(P-V>0.05)

الجدول (7) توزع المرضى بحسب قيم فيتامين د وعدد الشرايين المتضيقة

عدد الشرايين المتضيقة	عيار فيتامين د ng/ml					Total	P-VALUE
	أقل من 5	10-5	20-10	30-20	50-30		
شريان واحد	0.0%	18.8%	11.1%	37.5%	0.0%	16.0%	0.463
شريانين اثنين	57.1%	37.5%	27.8%	37.5%	0.0%	36.0%	
ثلاث شرايين	42.9%	43.8%	61.1%	25.0%	100.0%	48.0%	
Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

ولدراسة علاقة قيم فيتامين د مع درجة التضيق الوعائي قمنا بتقسيم المرضى حسب درجة التضيق الشرياني إلى ثلاث مجموعات:

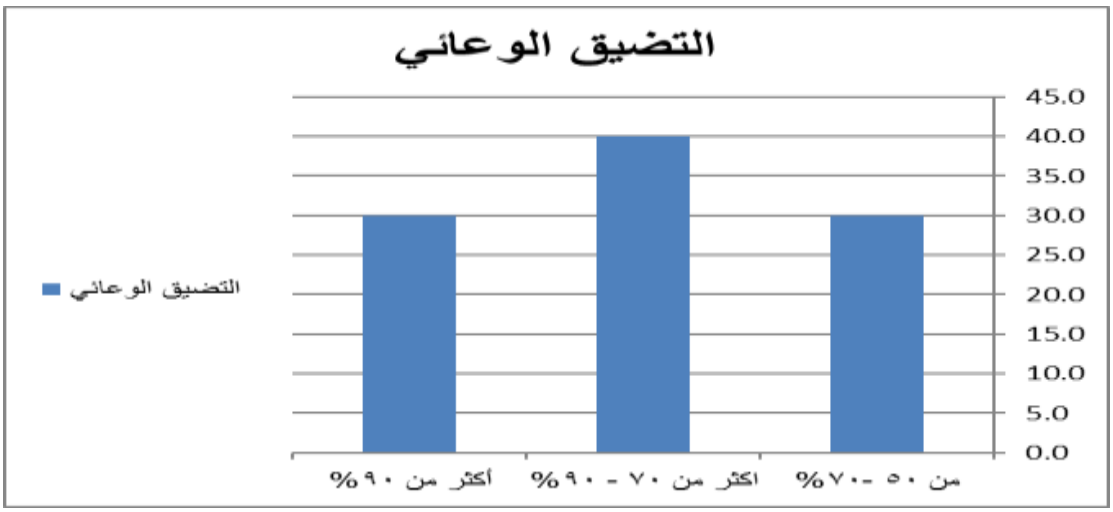
المجموعة الأولى: مجموعة المرضى الذين لديهم تضيقات وعائية بنسب تتراوح بين 50-70%من اللمعة.

المجموعة الثانية: مجموعة المرضى الذين لديهم تضيقات وعائية أكبر من 70-90% من اللمعة.

المجموعة الثالثة: مجموعة المرضى الذين لديهم تضيقات وعائية أكبر من 90%، ويظهر الجدول أدناه أن 15 مريض بنسبة 30% لديهم تضيقات وعائية بنسب تتراوح بين (50-70%)، و20 مريض بنسبة 40% لديهم تضيقات وعائية بنسب أكبر من (70-90%)، وأخيراً 15 مريض بنسبة 30% وجد لديهم تضيقات وعائية بنسب أعلى من 90%.

الجدول (8) يبين توزع المرضى بحسب درجة التضيق الوعائي

درجة التضيق الوعائي	Frequency	Percent
50-70%	15	% 30
>70-90%	20	%40
>90%	15	30%
Total	50	100.0



التمثيل البياني (Bar chart) يبين توزع المرضى بحسب درجة التضيق الوعائي

وفي دراسة العلاقة المحتملة بين مستويات فيتامين د ودرجة التضيق الشرياني المثبت بتصوير الأوعية الإكليلية الظليل باستخدام اختبار Chi-Square لم نجد أيضاً علاقة ذات دلالة إحصائية (P-V>0.05)

الجدول (9) توزع المرضى بحسب قيم فيتامين د ودرجة التضيق الوعائي

درجة التضيق الوعائي	عيار فيتامين د ng/ml					Total	P-VALUE
	أقل من 5	10-5	20-10	30-20	50-30		
50-70%	42.9%	43.8%	16.7%	25.0%	0.0%	30.0%	0.404
>70-90%	28.6%	43.8%	38.9%	50.0%	0.0%	40.0%	
>90%	28.6%	12.5%	44.4%	25.0%	100.0%	30.0%	
Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

وأخيراً لم توجد في دراستنا أية علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستويات فيتامين د وموجودات تصوير الأوعية الإكليلية الظليل (عدد الشرايين المتضيقة، درجة التضيق الوعائي). P-V>0.05

المناقشة

يسبب الداء القلبي الإقفاري أو كما يدعى أيضاً الداء القلبي الإكليلي (Coronary Heart Disease) في البلدان المتطورة الموت والعجز وتكلفة اقتصادية مرتفعة أكثر من أي مرض آخر، وهو المرض المزمن والخطير والمهدد للحياة الأكثر شيوعاً في العالم، لذلك لا تزال الأبحاث في الآونة الأخيرة مستمرة لدراسة هذا المرض والبحث عن إمكانيات التشخيص المبكر والوقاية، وقد أكدت العديد من الدراسات الحديثة أن مستويات 25-هيدروكسي فيتامين د الأقل من 30 ng/ml مرتبطة مع ضغط دموي أعلى، وبالتالي بشكل مباشر أو غير مباشر مع CAD (13)، وذلك بسبب أذية البطانة الوعائية، ولدى المحاولة لإجراء مقارنة مع نتائج الدراسات المحلية والعالمية لوحظ قلة الدراسات التي قارنت مستويات فيتامين د وشدة العوز مع خطورة CAD المثبتة بالتصوير الوعائي الظليل وذلك وفقاً للنسب المئوية للتضيق بالإضافة إلى عدد الشرايين المتأذية.

أظهرت نتائج دراستنا للمستويات المصلية لفيتامين د لدى مجموعتي الدراسة ما يلي: اختلاف المتوسط الحسابي لقيم فيتامين د بين مجموعتي المرضى والشاهد، إذ كان المتوسط لدى المرضى أكثر انخفاضاً مما هو لدى مجموعة الشاهد (12,14 مقابل 17,46) مع وجود فرق ذو دلالة معنوية (P=0.000<0.05) وذلك باستخدام اختبار الفرق الوحيد (ANOVA)، وعند دراسة العلاقة بين قيم فيتامين د وموجودات تصوير الأوعية الإكليلية الظليل لم نجد علاقة تربط المستويات المصلية لفيتامين د مع عدد الشرايين الإكليلية المتضيقة أو مع درجة التضيق الوعائي لدى مجموعة المرضى. (P-V>0.05)

وهذا يتوافق مع نتائج الكثير من الدراسات العالمية والتي منها: دراسة أجريت في الهند عام 2016، قام بها العالم (SanjaY وآخرون) (13)، تم فيها قياس المستويات المصلية لفيتامين د عند 315 مريض خضعوا لتصوير أوعية إكليلية ظليل، وخلصت لنتيجة مفادها أن الأشخاص مع شرايين إكليلية سوية لديهم متوسط أعلى للفيتامين د (14.1±10.7ng/ml) مقارنةً مع مرضى CAD (11.3±9.5ng/ml). (P-V=0.011<0.05). وكان متوسط

مستويات فيتامين د (13.2–14.1–19ng/ml) على التتالي عند مرضى CAD مع تضيقات (50–70%،70–90%،>90%) (P–V=0.46). وبالمثل متوسط قيم فيتامين د (11.8–15.5–15.2 ng/ml) على التتالي عند المرضى مع تضيق (شريان واحد، شريانين اثنين، ثلاث شرايين) (P–V=0.14)، وهذا يتماشى مع نتائج بحثنا حيث لم نجد علاقة ذات دلالة معنوية بين قيم فيتامين د وموجودات التصوير الوعائي الظليل. وفي بولندا أجرى العالم (Sebastian وآخرون) عام 2015 دراسة شملت 673 مريض خضعوا لتصوير أوعية إكليلية، وجد المستوى الأمثل للفيتامين (<30 ng/ml) فقط عند 4,9% من المرضى والعوز الشديد (أقل من 10 ng/ml) عند 21% من المرضى، وتبين أن متوسط عيار فيتامين د لدى مجموعة المرضى (6.1±13.4 ng/ml) مقابل (9±17.5ng/ml) لدى مجموعة الأصحاء (P–V=0.0008) (14) كما هو واضح إن نتائج دراستنا تتوافق مع الدراسات المذكورة أعلاه بأن المستويات المصلية لفيتامين د لدى مجموعة المرضى أقل بشكل هام منها لدى مجموعة الشواهد.

الجدول (10) مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية

عيار فيتامين د ng/ml	دراستنا 2016	الهند 2016	بولندا 2015	استراليا 2012	إيطاليا 2012
المتوسط عند المرضى	12.14 ± 7.15	11.3±9.5 ng/ml	13.4±6.1 ng/ml	57±1.73 nmol/L	14.05 ng/ml
المتوسط عند الشواهد	17.46 ± 6.65	14.1±10.7 ng/ml	17.5±9 ng/ml	70.1±2.46 nmol/L	ليست دراسة مقارنة
P–V	0.000 (<0.05)	P–V=0.011	P–V=0.0008	P–V<0.01	

وكذلك الدراسة التي قام بها العالم (John وآخرون) في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2008، شملت الدراسة مرضى احتشاء عضلة قلبية حاد(AMI)، تبين ان 96% من المرضى لديهم قيم منخفضة للفيتامين د (أقل من30 ng/ml) وفقط 10 مرضى من أصل239مريض لديهم مستوى أمثل للفيتامين (<30ng/ml) (15)، وفي استراليا قام العالم Liew(وآخرون) عام 2012 بدراسة المستويات المصلية لفيتامين د لدى 375 مريض، حيث تبين أن متوسط مستويات فيتامين د أقل عند مرضى CAD مقارنةً مع الأسوياء (1.73±57 مقابل70.1±2.46nmol/L) وقد عرّف العوز بعيار <80 nmol/L (P–V<0.01)(16). وأخيراً الدراسة التي أجريت في الهند قام بها العالم (Ambuj Roy وآخرون) عام 2001 شملت 120 مريض تعرضوا لأول مرة لاحتشاء عضلة قلبية حاد، خلصت الدراسة لنتيجة مفادها انتشار كبير لعوز فيتامين د (<30 ng/ml) في كلا مجموعتي المرضى والشاهد (98.3% و95.8% على التتالي)، وكان متوسط عيار فيتامين د لدى مجموعة المرضى أخفض بشكل واضح مقارنة مع مجموعة الشاهد. (17)

تتميز دارستنا بأنها قارنت مستويات فيتامين د وشدة العوز مع خطورة CAD المثبتة بالتصوير الوعائي الظليل وذلك وفقاً للنسب المئوية للتضيق بالإضافة إلى عدد الشرايين المتأذية، صحيح أن الشواهد أصحاء من الناحية الإكليلية لكن هذا لا ينفي احتمال وجود آفات عصيدية في مراحلها المبكرة لم تخترق لمعة الشرايين بعد، فاللويحة العصيدية لا

تخترق اللمعة إلا بعد مرور عقود من بدء تشكلها (18)، لكن الشيء المؤكد هو أن الآفات العصيدية لدى المرضى قد بدأت تتشكل في عمر أبكر وتطورت بسرعة أكبر بالمقارنة مع الشواهد.

الاستنتاجات والتوصيات:

نستنتج ضرورة إجراء معايرة فيتامين د لجميع مرضى الداء القلبي الإقفاري خاصةً المشخصين حديثاً، مما قد يخدم في تدبير أكثر شمولية للمريض، واعتماد العلاج الداعم بفيتامين د لدى المصابين بالداء القلبي الإقفاري (مرضى الخناق المستقر، مرضى المتلازمات الإكليلية الحادة) عند التشخيص واعتباره جزءاً من العلاج، وأخيراً إن وجود نقص فيتامين د في كلا مجموعتي الدراسة يشير لضرورة إجراء دراسات موسعة لتقييم حالة فيتامين د في مجتمعنا وتحديد المستويات الطبيعية واعتمادها كقيم مرجعية.

المراجع:

1. MENDIS SHANTI;PUSHKA;PEKKA;NORRVING Bo. *Global Atlas on Cardiovascular Disease prevention and control*، 2011:3-18.

2. OKRAINEC, K.; BANERJEE, D.K.; EISENBERG, M.J. *Coronary artery disease in the developing world*. Am Heart J, 148,1, 2004: 7-15.

3. MAZIAK, W.; RASTAM, S.; MZAYEK, F.; WARD, K.D.; EISSENBERG, T.; KEIL, U. *Cardiovascular health among adults in Syria: a model from developing countries.* Ann Epidemiol, 17,9, 2007: 713-720.

4. HENRY RP; DAVIES KM. *Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study*، 2007; 85:8-860.

5. MITHAL A; WHAHL DA; BONJOUR JB; DAWSON-HUGHES B; et al. *Global vitamin D status and determines of Hypovitaminosis D*, 2009; 20: 20-1807.

6. ZITTERMANN A; SCHELD K; STEHLE P. *Putting Cardiovascular Disease and vitamin D insufficiency into perspective*, 2005: 92-483.

7. GRIMES DS; HINDLE E; DYERT. *Sunlight, cholesterol and coronary heart disease*, 1996; 89: 89-579.

8. SG; ROSTAND. *Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences*, 1997; 30:6-150.

9. AGGARWALN; REIS JP; MICHOS ED. *Vitamin D deficiency and its implications on cardiovascular disease*, 2010:68-75.

10. V. KUNDADIAN; G.A. FORD; B. BAWAMIA; W.QIU and E. MANSON. *Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A Review of the evidence*, American Heart Journal, 2014; 3:283-291.

11. WANG TJ ; PENCINA MJ ; BOOTH SL; JACQUES PF; INGLESSON E; LANIER K; et al. *Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease*, 2008: 11-503.

12. A. ZITTERMANN; S. IODICE; S. PLIZ; W.B. GRANT; V. BAGNARDIAND and S. GANDINI. *Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population*. "The American Journal of Clinical Nutrition", 2012: 91-100.

13. DEBA PRASAD DHIBAR; YASH PAUL SHARMA; SANJA KUMAR BHADA. *Association of vitamin D deficiency with coronary artery disease*. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2016; 25-27.

14. EWELINA A. DIZIEDZIC; SEBASTIAN PRYCHODZEN; MAREK DABROWSKI. *The effects of vitamin D on severity of coronary artery atherosclerosis and lipid profile*, 2015.

15. JOHN H. LEE, MD; RANJY ALAKSHMA GADI; MD, JOHN A; SPERTUS, MD, MPH. *Prevalence of vitamin D deficiency in Patients with acute myocardial infarction*, 2008.

16. LIEW JY; SASHA SR; WARREN JL; WARK J3; DART SHAWJA4. *Circulating vitamin D levels are associated with pressure and severity of coronary artery disease*, 2012.

17. AMBUJ ROY; RAWAKRISHNAN LAKSHMY; MOHAMAD TARIK; DORAIVAJ PROKHAKRAN. *Independent association of severe vitamin D Deficiency as a risk of acute myocardial infarction in Indians*, 2001.

18. ZARET, B.L.; MOSER, M.; COHEN, L.S. *cardiovascular risk factors. In: HENRY R. BLACK, ed. Yale university school of medicine heart book*. 1st ed. New York: HEARST BOOKS, 1992.