الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأطفال

دراسة كثافة التمعدن العظمي عند أطفال الداء الزلاقي المعالجين وغير المعالجين

A Study of Bone Mineral Density in Children with Untreated and Treated Celiac Disease

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في الأمراض الهضمية عند الأطفال

بإشراف
الأستاذ الدكتور
مازن حداد

برئاسة
الأستاذ الدكتور
سمير سرور

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. منى حامد الحاج ابراهيم

2017 م - 1439 هـ

دراسة كثافة التمعدن العظمي عند أطفال الداء الزلاقي المعالجين وغير المعالجين

A Study of Bone Mineral Density in Children with Untreated and Treated Celiac Disease

الإهداء :

إلى قدوتي ونوري وبصيرتي .. إلى أعظم عطايا ربّي .... أمي وأبي

إلى أجمل أقداري .... زوجي

إلى مهجتي .... ابنتي سارة

الفهرس :

خلفية البحث وأهميته ---------- 5

القسم النظري

الداء الزلاقي ---------- 5

- التعريف ---------- 5
- لمحة تاريخية ---------- 5
- الوبائيات ---------- 6
- بروتينات الحبوب والعوامل البيئية الأخرى ---------- 6
- الأرضية الوراثية للداء الزلاقي ---------- 7
  - الدراسات العائلية ---------- 7
  - الواسمات الجينية ---------- 7
- الآلية الإمراضية ---------- 8
- التظاهرات السريرية للداء الزلاقي ----------10
- الداء الزلاقي الصامت ---------- 12
- الداء الزلاقي المحتمل ---------- 12
- الداء الزلاقي الكامن ---------- 12
- الأمراض المرافقة ---------- 14
- مجموعات الخطر للإصابة بالداء الزلاقي ---------- 14
- الوسائل التشخيصية ---------- 15
  - الاختبارات المصلية للداء الزلاقي ---------- 15
  - مستضدات الكريات البيض البشرية ---------- 16
  - الخزعة ---------- 16
- التشخيص ---------- 18
- التدبير ---------- 20

مرض العظم الاستقلابي ---------- 22

- بنية العظم ---------- 22
- نمو العظم والتنظيم الهرموني ---------- 23
  - استتباب الكالسيوم ---------- 23
  - استتباب الفوسفات ---------- 24
  - فيتامين د ---------- 24
  - الفوسفاتونينات ---------- 25
- الخرع وتلين العظام ---------- 26
  - الآلية الإمراضية للخرع وتلين العظام ---------- 27
  - التظاهرات السريرية ---------- 27
  - الموجودات الشعاعية ---------- 28

- قياس كثافة التمعدن العظمي ---------- 28
- الموجودات المخبرية ---------- 29
- الموجودات النسيجية ---------- 29

- تخلخل العظام ---------- 30

مرض العظم الاستقلابي عند مرضى الداء الزلاقي ---------- 32

- الآليات الإمراضية وأسباب نقص كثافة التمعدن العظمي عند مرضى الداء الزلاقي 32
  - أولًا: سوء الامتصاص المعوي ---------- 32
  - ثانيًا: إعادة بناء العظم بشكل غير متوازن ---------- 32
  - ثالثًا: التغيرات المناعية والالتهابية ---------- 33
- الوقاية ومعالجة نقص الكتلة العظمية عند مرضى الداء الزلاقي ---------- 35

الدراسة العملية

الهدف من البحث ---------- 37

مدة البحث ---------- 37

مكان البحث ---------- 37

نوعية الدراسة ---------- 37

توصيف عينة البحث وأسس التشخيص المعتمدة ---------- 37

الطرائق ---------- 41

مصادر المعلومات ---------- 42

تحليل البيانات ---------- 43

نتائج الدراسة العملية ---------- 43

مناقشة النتائج ودراسات المقارنة ---------- 51

توصيات الدراسة ---------- 56

Referances ---------- 57

خلفية البحث وأهميته :

يعد الداء الزلاقي أحد الأسباب الشائعة لسوء الامتصاص عند الأطفال والرضع . ولقد أصبح معروفًا ترافق هذا الداء مع اضطرابات في الجهاز الهيكلي واستقلاب العظم . قد تتظاهر الإصابة الهيكلية في الداء الزلاقي على شكل خرع أو تلين عظام أو تخلخل عظام . ورغم أنه قد تحدث آلام عظمية أو كسور أو تشوهات عظمية ، إلا أن تلين العظام اضطراب غير عرضي غالبًا . هذا ويتم الكشف عن هذه الاضطرابات عن طريق قياس كثافة التمعدن العظمي .

تذكر بعض الدراسات العالمية أن كثافة التمعدن العظمي تكون أقل من الطبيعي عند مرضى الداء الزلاقي غير المعالجين بما فيهم مرضى الداء الزلاقي الصامت ، كما أن نقص كثافة التمعدن العظمي قد يسبق باقي الأعراض .

إن تأثير الغذاء الخالي من الغلوتين على كثافة التمعدن العظمي خاصة على المدى القريب يبقى مثار جدل ، حيث تذكر بعض الدراسات العالمية عدم حدوث تحسن مهم في الكثافة العظمية بعد سنة من الحمية ، في حين تذكر دراسات أخرى حدوث تحسن مهم بعد هذه المدة . كما أن معظم هذه الدراسات المجراة حول كثافة التمعدن العظمي عند مرضى الداء الزلاقي أجريت على البالغين ولا يتوفر إلا عدد قليل من الدراسات المجراة على الأطفال . (1)

سيعمل هذا البحث على تحديد نسبة شيوع نقص كثافة التمعدن العظمي عند مرضى الداء الزلاقي حيث سنتحرى كثافة التمعدن العظمي والمشعرات الكيميائية الحيوية لاستقلاب العظم عند أطفال مشخصين حديثًا بالداء الزلاقي من جهة ، ونقارنها مع نظيرتها عند أطفال مشخصين ومعالجين منذ سنة وذلك بهدف تقييم فعالية الغذاء الخالي من الغلوتين على الكثافة العظمية خلال هذه المدة.

سنستعرض في ما يأتي بعض المعلومات النظرية عن الداء الزلاقي وبنية العظم ونموه والتنظيم الهرموني ، ومرض العظم الاستقلابي ، ومرض العظم الاستقلابي عند مرضى الداء الزلاقي .

الداء الزلاقي

التعريف:

الداء الزلاقي ، أو الاعتلال المعوي الحساس للغلوتين : هو اضطراب جهازي مناعي عند أشخاص مؤهبين وراثيًا ، محرض بالغلوتين المتناول الموجود في القمح وبعض الحبوب ، ويتسم بوجود ترابط متنوع ما بين التظاهرات السريرية والأضداد الذاتية النوعية للداء الزلاقي وأنماط HlA DQ2 - HLA DQ8 والاعتلال المعوي . (2)

لمحة تاريخية :

وصف Samuel Gree الداء الزلاقي بشكل دقيق لأول مرة عام 1888 . في مطلع عام 1950 أكد العالم Dike في الدانمارك دور القمح والشعير في الآلية الإمراضية للداء الزلاقي من خلال بحث قام به ، كما تعرّف البروتين الضّار في هذه الحبوب وهو الغلوتين . وبفضل تطور وسائل أخذ خزعات من مخاطية الصائم ، أصبح من الواضح أن الغلوتين يسبب ضمورًا في زغابات الأمعاء الدقيقة وفرط تنسّج في الأغوار .

وفي عام 1960 ، لوحظ أن مخاطية الأمعاء الدقيقة تشفى على الغذاء الخالي من الغلوتين ، كما أصبح واضحًا أن عدم تحمل الغلوتين عند مرضى الدّاء الزلاقي يستمر مدى الحياة . ثم تم اكتشاف

الأضداد الذاتية في الداء الزلاقي والتي توضحت أهميتها فيما بعد . وفي عام 1986 اكتشف وجود ترابط بين HLA DQ2 والداء الزلاقي . وفي عام 1993 تم اكتشاف الترانس غلوتاميناز 2 (TG 2) المستضد الذاتي المستهدف بالأضداد الذاتية المصلية .

هذا وقد شهدت السنوات الأخيرة تقدمًا مهمًا ، مما غير فهمنا للوبائيات والسريريات والآليات الإمراضية للداء الزلاقي ، وفتح نوافذ جديدة للعلاج . (3)

الوبائيات :

تقدر نسبة شيوع الداء الزلاقي ب 1 من كل 1000 ولادة حية حسب التقارير ، وتتراوح من 1 من كل 250 ولادة حية في السويد إلى 1 من كل 4000 ولادة حية في الدانمارك . كما أن نسبة شيوع الداء الزلاقي عند الإناث أكبر منها عند الذكور . هذا وقد أظهرت إحدى الدراسات الفنلندية الحديثة أن نسبة انتشار الداء الزلاقي المثبت بالخزعة تبلغ 1 من كل 99 ولادة حية على الأقل ، مشيرة بذلك أنه يمثل أحد أشيع الأمراض ذات الأرضية الوراثية . وكذلك الأمر في بعض البلدان الأوربية وشمال أفريقيا وجنوب أمريكا والولايات المتحدة ذكرت نسب شيوع مقاربة للداء الزلاقي.

إن ازياد الوعي والمعرفة حول الداء الزلاقي واستخدام الاختبارات المصلية الماسحة بشكل شائع ساعد في كشف عدد كبير من الحالات غير المشخصة . (4)

بروتينات الحبوب والعوامل البيئية الأخرى :

- بروتينات الحبوب :

إن الحبوب الضارة مرضى الزلاقي هي القمح والشعير والجاودار (الشيلم) ، أما الذرة والرز فهي غير ضارة وتستخدم بدائل غذائية عند مرضى الزلاقي . أما فيما يخصّ الشوفان ، فقد تبين أن استخدامه جزءًا من الغذاء الخالي من الغلوتين لم يحمل تأثيرات ضارة عند المرضى في طور الهجوع ، كما لم يمنع من شفاء المخاطية عند المرضى المشخصين حديثًا ، لذا تعد المنتجات الغذائية المصنعة من الشوفان آمنة لمرضى الزلاقي حاليًا في حال عدم تلوثها بالقمح . (3)

تنتمي الحبوب إلى فصيلة النجيليات Gramineae . تعد حبوب الشعير والشيلم ذات صلة تصنيفية وثيقة بالقمح ، أما الحبوب غير السامة مرضى الزلاقي (الرز والذرة) ، فهي غير مشابهة تصنيفيًا .

تحتوي سويداء حبوب القمح على بروتينات مختلفة : ألبومينات ، غلوبولينات ، غليادينات ، غلوتينينات . تشكل الغلياديات مونوميرات ، أما الغلوتينينات فتشكل بوليميرات كبيرة . والغلياديات عديدات ببتيد ، تتكون من 250 - 300 حمض أميني ، وتقسم إلى ألفا وبيتا وأوميغا أما الغلوتينينات فتقسم إلى مرتفعة الوزن الجزيئي ومنخفضة الوزن الجزيئي .

يتكون غلوتين القمح من مزيج معقد من عديدات ببتيد الغلوتينين والغلياديين . هذا ، وتنتج سمية القمح عن الجزء البروتيني الغلياديين ، بينما تنجم سمية الحبوب الأخرى عن البرولامينات ، وهي ذات بنى شبيهة ببتيدات الغلياديين . من ناحية أخرى تبين أن ببتيدات الغلوتينين تحرض مناعيًا الخلايا التائية في مخاطية مرضى الزلاقي .

- عوامل بيئية أخرى :

1- الممارسات المتعلقة بتغذية الرضيع في السنة الأولى من العمر : وجد أن خطر الداء الزلاقي يزداد عند البدء بإدخال الغلوتين في غذاء الرضيع بكميات كبيرة ، وعلى النقيض وجد أن هذا الخطر ينخفض عند إدخال الغلوتين بشكل تدريجي وبكميات صغيرة مع الاستمرار بالإرضاع الوالدي . في حين لم تثبت دراسات أخرى هذا التأثير الواقي للإرضاع الوالدي .
2- الإنتانات المعوية : يعتقد أنها تزيد من نفوذية الأمعاء وتفعل الخلايا التائية المساعدة ، كالإنتان بفيروس الروتا .
3- الأدوية : كالإنترفيرون ألفا . (4)

الأرضية الوراثية للداء الزلاقي :

- الدراسات العائلية :

مما اقترح وجود الاستعداد الوراثي في الداء الزلاقي الآتي :

- حدوث حالات متعددة في العائلات .

- نسبة شيوع الداء الزلاقي بين أقارب الدرجة الأولى 10% .

- نسبة التوافق بين التوائم أحادية البيضة 75% .

- نسبة التوافق بين الأشقاء متماثلي HLA حوالي 30% . (4)

- الواسمات الجينية :

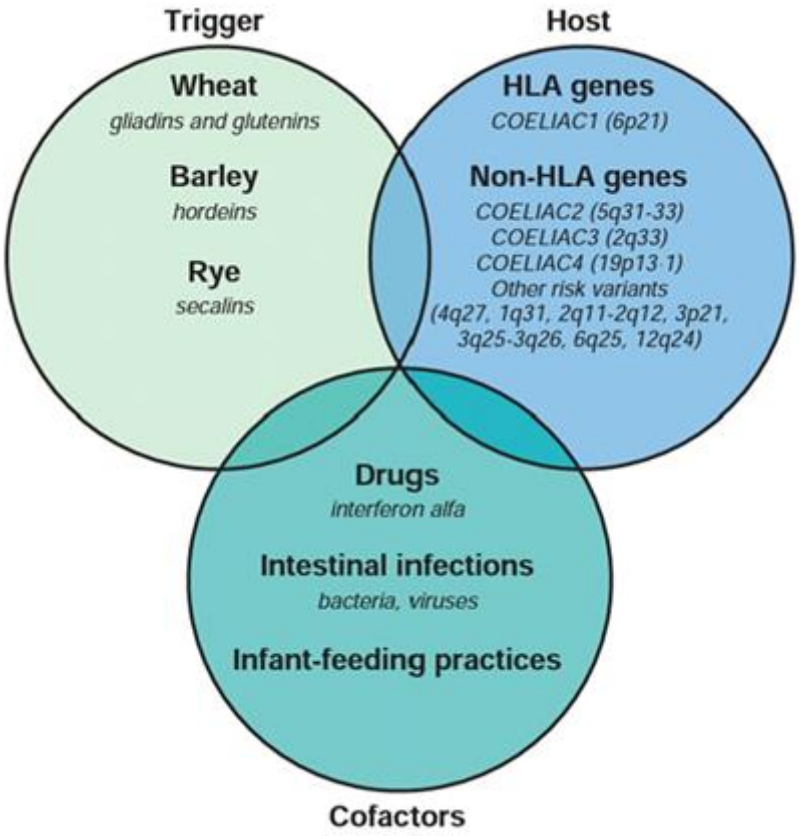
يشتمل معقد التوافق النسيجي MHC الموجود على الذراع القصير للصبغي السادس على جينات HLA الصف الثاني . تشكل جينات HLA أساس الجهاز المناعي في تعرّف المستضدات الذاتية وغير الذاتية بعد أن تعالجها وتظهرها الخلايا المقدمة للمستضد .

تترافق بعض أليلات HLA مع أمراض معينة ، والعديد من هذه الأمراض ذو آلية مناعية ذاتية ، فقد وجد أن الداء الزلاقي يترافق بشكل قوي مع HLA الصف الثاني ، الأنماط الفرديّة :

DR3 - DQ2 , DR5 / 7 - DQ2 , DR4 - DQ8

تتموضع جزيئة DQ2 على سطح الخلايا المفعلة في الاستجابات المناعية ، وتشاهد لدى 90 - 95% من مرضى الزلاقي ، بينما تشاهد DQ8 لدى 5% منهم . إن 2% من مرضى الزلاقي سلبيو DQ2 و DQ8 ، كما أن ثلث الأشخاص الطبيعيين لديهم أحد هذين النمطين DQ2 أو DQ8 وبالتالي فإن جزيئات HLA مهمة لكنها غير كافية لتؤهب الشخص للإصابة بالزلاقي ، وهذا يفترض إمكان وجود جينات أخرى غير جينات HLA مسؤولة عن الاستعداد الجيني للداء الزلاقي(4)

والشكل الآتي يوضح العوامل المسببة للداء الزلاقي :



الشكل (1) شكل يوضح العوامل المسببة للداء الزلاقي (2)

الآلية الإمراضية :

تعتمد الآلية الإمراضية للداء الزلاقي على خمس نقاط :

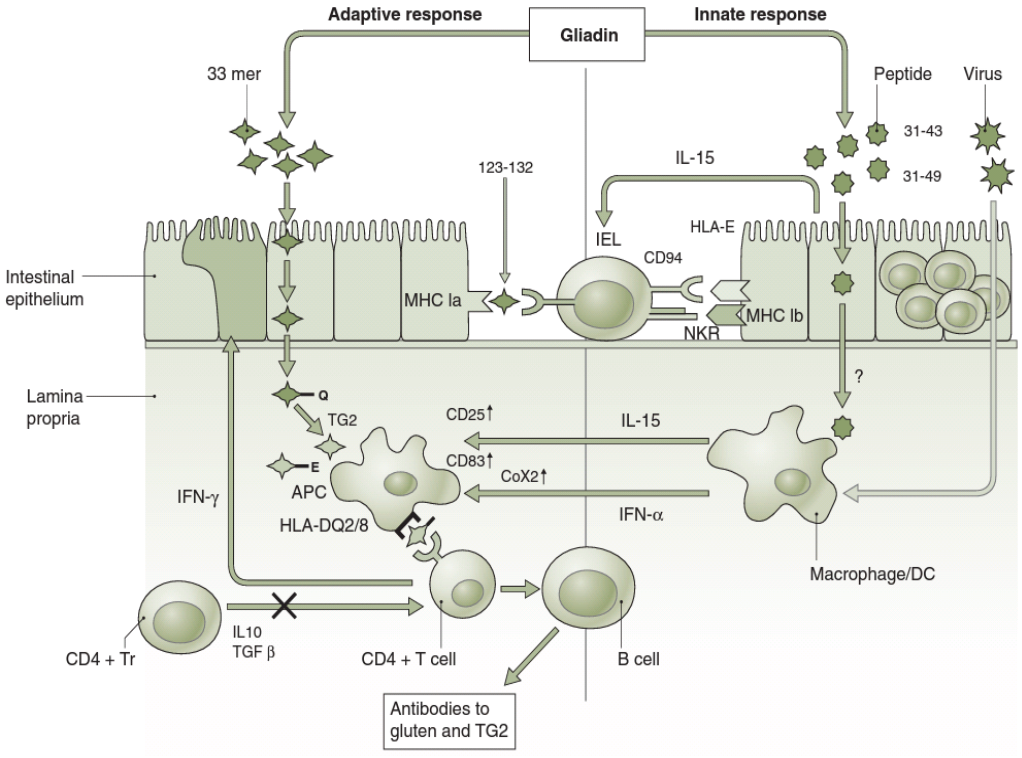
- مقاومة الغليادين للأنزيمات ونفوذه عبر الظهارة .
- تفعيل جهاز المناعة الخلقية .
- تفعيل الخلايا التائية ذات المستقبلات +CD4 في الصفيحة الخاصة (الاستجابة المناعية التأقلمية) .
- إنتاج السايتوكينات .
- الخلايا اللمفاوية ضمن الظهارة IELs .

تحتوي الببتيدات المشتقة من الغلوتين العديد من ثمالات الغلوتامين والبرولين ، مما يجعلها مقاومة لعمليات الهضم التي تقوم بها الأنزيمات الحالة للبروتين في الحافة الفرجونية وضمن لمعة الأمعاء. تعبر هذه الببتيدات إلى الصفيحة الخاصة إما عن طريق الخلايا المعوية transcytosis ، أو بالنفاذ ما بين الخلايا المعوية paracellular route . وإن عبور هذه الببتيدات بين الخلايا إلى الصفيحة الخاصة سيؤدي إلى تفكيك الاتصالات المحكمة بين الخلايا المعوية ، مؤديًا ذلك لزيادة النفوذية المعوية . تخضع هذه الببتيدات ضمن الصفيحة الخاصة لعملية نزع أميد يقوم بها أنزيم ترانس غلوتاميناز 2 النسيجي ، مما يزيد من خواصها المستضدية ويجعلها أكثر قدرة على إثارة الجواب المناعي .

تلتقط الخلايا المقدمة للمستضد هذه الببتيدات ، لترتبط بعد ذلك بالجيب الببتيدي لجزيئات HLADQ2 أو HLADQ8 ، مما يسمح بتقديمها للخلايا التائية +CD4 في الصفيحة الخاصة .

تساهم الخلايا التائية المفعلة عن طريق تفعيل الخلايا البائية ، بإنتاج أضداد ضد الغليادين وترانس غلوتاميناز 2 ، كما تحرر كميات كبيرة من إنترفيرون غاما وغيره من الوسائط الالتهابية . كما أن بعض ببتيدات الغليادين تفعل مستقبلات الخلايا اللمفاوية ضمن الظهارة CD8TCR من النمط ألفا / بيتا وذلك عبر جزيئات MHC الصف الأول .

أما الاستجابة المناعية الخلقية الحاصلة في سياق الداء الزلاقي فيتم تفعيلها عبر بعض متتاليات غليادين A مثل (31 - 43) ، وينجم عنها إنتاج IL-15 . يعزز IL-15 الذي تنتجه البالعات الكبيرة في الصفيحة الخاصة فعالية تقديم المستضد للخلايا المقدمة للمستضد (المتغصنة) معززًا بذلك الاستجابة المناعية التأقلمية . أما IL-15 الذي تنتجه الخلايا المعوية يحرض الخلايا اللمفاوية ضمن الظهارة معززًا استمرارها وانتشارها وخصائصها السمية القاتلة للخلايا وإنتاجها إنترفيرون غاما . كما يحرض IL-15 تعبيرًا زائدًا لمستقبلات IELs الشبيهة بمستقبلات الخلايا القاتلة الطبيعية. ترتبط هذه المستقبلات بجزيئات MHC الصف 1b على الخلايا الظهارية المعوية . (4)



الشكل (2) شكل يوضح الآلية الإمراضية للداء الزلاقي (4)

التظاهرات السريرية للداء الزلاقي :

للداء الزلاقي أعراض هضمية وأعراض خارج هضمية ، وتختلف الأعراض السريرية حسب سن التظاهر . يتظاهر الأطفال الرضع نموذجيًا بين عمر 6 - 24 شهرًا بعد إدخال القمح إلى الغذاء ، وتشيع لدى الأطفال الذين يشخصون في خلال أول سنتين من العمر التظاهرات الهضمية ، حيث نجد عند معظم المرضى فشل نمو ، إسهالًا مزمنًا ، إقياءات ، تمدد بطن ، ضمورًا عضليًا ، قهمًا وهياجًا ، بالإضافة للألم البطني وفي الحالات الشديدة نجد وذمات .

ومع انحراف سن التظاهر إلى أعمار أكبر ، وبسبب الاستخدام الواسع للاختبارات المصلية الماسحة ، تشيع التظاهرات خارج الهضمية غير مترافقة مع أعراض هضمية . ومن الجدير بالذكر أنه لا توجد علاقة بين شدة التظاهرات السريرية وشدة أو امتداد الآفات المخاطية .

هذا وتختلف الآليات المؤدية لظهور الأعراض السريرية للمرض ، فالتظاهرات خارج الهضمية يمكن أن تنتج عن إحدى آليتين : إما عن الأذية المخاطية والأعواز الغذائية التالية ، مثال ذلك فقر الدم ، أو عن الاستجابة المناعية الشاذة (التهاب الجلد حلئي الشكل ، الإصابة الكبدية ، الإصابة المفصلية ، إصابة الجملة العصبية المركزية) .

تشمل التظاهرات خارج الهضمية تقريبًا معظم الأعضاء .

- **قصر القامة :**

يعد قصر القامة أول تظاهر خارج هضمي تم تمييزه عند مرضى الداء الزلاقي . ففي عام 1980 ، تبين وجود ضمور زغابات تام لدى 10% من مرضى قصر القامة المعزول الذين خضعوا لإجراء خزعات صائمية .

- **فقر الدم :**

يعد فقر الدم بعوز الحديد أشيع تظاهر خارج معوي عند مرضى الداء الزلاقي من أطفال وبالغين . هذا وتقدر نسبة شيوع الداء الزلاقي عند المرضى البالغين الذين يعانون من فقر دم صغير الكريات غير مستجيب على العلاج بالحديد ب 8,5% .

- أما في ما يتعلق بـ**الجهاز الحركي** ، فقد ذكر Maki et al الآلام المفصلية والتهابات المفاصل تظاهرةً بدئية للداء الزلاقي .

يعاني غالبية مرضى الداء الزلاقي البالغين من اعتلال عظمي استقلابي ونقص في كتلة العظم والكثافة العظمية ، وقد أعادت الحمية الخالية من الغلوتين الكتلة العظمية للحالة السوية عند قسم من المرضى . أما المرضى الذين شخصوا بسن الطفولة ووضعوا على الغذاء الخالي من الغلوتين في سن مبكرة فقد كانت كثافة العظم لديهم مشابهة للأشخاص الأسوياء .

- **الأعراض العصبية والنفسية :**

اقترح في تقرير إيطالي وجود ترابط بين الداء الزلاقي والصرع عند مرضى لديهم تكلسات دماغية ثنائية الجانب في الناحية القفوية ، وقد أدت الحمية الخالية من الغلوتين إلى تحسن الاختلاجات عند هؤلاء المرضى عندما تم البدء بها باكرًا بعد بدء الاختلاجات. كما اقترحت الحساسية للغلوتين سببًا لبعض الاضطرابات العصبية غير معروفة السبب كرنح الغلوتين . وهناك تقارير عن حدوث اعتلالات عصبية محيطية من كلا النمطين المحواري والمزيل للنخاعين ، وقد استجابت هذه الاعتلالات على حذف الغلوتين من الغذاء .

تشمل الأعراض العصبية والنفسية الأخرى تأخر التطور الروحي ، الصداع ، القلق ، الاكتئاب ، اضطرابات التعلم وسوء التحصيل الدراسي .

- **الإصابة الكبدية :**

إن الارتفاع المعزول لناقلات الأمين في الدم قد يكون تظاهرة للداء الزلاقي (التهاب كبد مزمن مجهول السبب يشفى على الغذاء الخالي من الغلوتين) ، عند مثل هؤلاء المرضى يتوجب إجراء مسح مصلي للداء الزلاقي .

أيضا أشارت بعض التقارير إلى وجود ترافق ما بين الداء الزلاقي والتشمع الصفراوي البدئي .

- **العقم:**

قد يكون العقم غير المفسر التظاهرة الوحيدة للداء الزلاقي .

وبشكل مشابه ، قد تحدث إجهاضات متكررة أو ولادات مبكرة أو نقص وزن المولود بشكل أكثر شيوعًا عند مريضات الداء الزلاقي غير المشخص أو غير المعالج .

- **شذوذات الأسنان :**

لوحظ وجود درجات مختلفة من شذوذات الأسنان عند أطفال الداء الزلاقي ، حيث إن 30% من أطفال الداء الزلاقي غير المعالجين لديهم سوء تصنع شديد في ميناء الأسنان الدائمة . تشير الأبحاث إلى ترافق هذه الإصابة مع الداء الزلاقي بسبب الآلية المناعية ، وليس بسبب العوز الغذائي ، فقد تشاهد هذه الإصابة بغياب الأعراض المعوية ، والإصابة عادة متناظرة تشمل الأسنان كلها ، وتظهر على شكل بقع بنية أو صفراء أو أثلام أفقية .

- **الثعلبة البقعية :**

قد تكون التظاهرة الوحيدة عند بعض مرضى الداء الزلاقي كما تذكر بعض التقارير .

- **التهاب الجلد حلئي الشكل** :

حالة معتمدة على الغلوتين ، تتصف بطفح جلدي حاكّ متناظر مع حويصلات تحت بشريّة على السطوح الباسطة للأطراف ، بالإضافة إلى الإليتين والجذع والعنق والفروة ، ويعتمد التشخيص على وجود توضعات حبيبية تحت بشريّة من الغلوبيولين المناعي IgA في مناطق الجلد غير المصابة عيانيًا .

يوجد لدى معظم مرضى التهاب الجلد حلئي الشكل موجودات نسيجية مرضية بخزعة الأمعاء الدقيقة لا يمكن تفريقها عن موجودات الخزعة لدى مرضى الداء الزلاقي ، إلا أنها عادة ما تكون أقل شدة . وعمومًا ، حوالي 60% من مرضى التهاب الجلد حلئي الشكل لديهم ضمور زغابات تحت تام ، و 30% منهم لديهم ضمور زغابات جزئي في الخزعات المأخوذة من الصائم ، وتعود التبدلات النسيجية للوضع الطبيعي بعد حذف الغلوتين من الغذاء . إن المعالجة بالدابسون تؤدي عادة إلى تحسن سريري عند هؤلاء المرضى ، وتسمح الحمية الغذائية الخالية من الغلوتين بتخفيض جرعة الدابسون أو إيقافه في خلال فترة أشهر .

وجدير بالذكر أن مرضى التهاب الجلد حلئي الشكل الذين لا تبدي خزعة الأمعاء لديهم تبدلات مرضية ، تبدي الآفات الجلدية لديهم تحسنًا عند حذف الغلوتين من الغذاء ، وتنكس هذه الآفات بإعادة الغلوتين إلى الغذاء . (4)

الداء الزلاقي الصامت Silent :

تغيب فيه الأعراض السريرية للداء عند المرضى ، هؤلاء المرضى يتم كشفهم من خلال برامج المسح (أقارب الدرجة الأولى ، مرضى الداء السكري النمط الأول) . إن أخذ قصة سريرية مفصلة لهؤلاء المرضى مع فحص سريري جيد وبعض الاستقصاءات المخبرية يمكن أن يبدي وجود شذوذات (osteopenia) . (2)

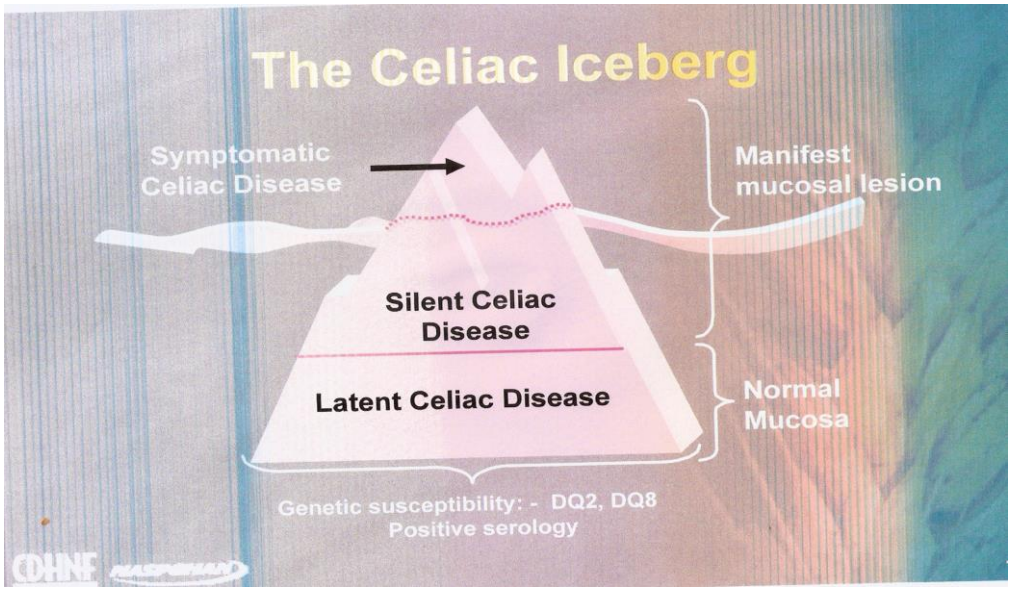
الداء الزلاقي المحتمل Potential :

بسبب الاهتمام المتزايد بالداء الزلاقي ، وازدياد مسح الأشخاص ذوي الخطورة ، تبين وجود بعض الأطفال لديهم اختبارات مصلية إيجابية للداء الزلاقي ، مع نتائج خزعات معوية طبيعية ولم يطوروا سابقًا اعتلالًا معويًا ، أطلق عليهم اسم مرضى الداء الزلاقي المحتمل . هؤلاء المرضى قد يكونون عرضيين أو غير عرضيين . (2)

الداء الزلاقي الكامن Latent:

هؤلاء المرضى ليس لديهم ضمور زغابات معوية ، لكن في وقت ما كان لديهم اعتلال معوي حساس للغلوتين ، تحسن على الحمية الخالية من الغلوتين ، وهم حاليًا على تغذية عادية ، قد يكونون عرضيين أو غير عرضيين ، ولا نعرف مستقبلًا من سيطور منهم أذية في المخاطية المعوية . تكون مستويات أضداد ترانس غلوتاميناز 2 لديهم أقل منها عند مرضى الزلاقي الذين لديهم ضمور زغابات معوية . من خلال مراقبة مستوى الأضداد لدى هؤلاء المرضى كانت القيم متأرجحة وأحيانا تصبح سلبية .

أما عن التدبير فلا يوجد اتفاق . في حال غياب الأعراض السريرية يوضع هؤلاء المرضى على تغذية عادية مع مراقبة الحالة التغذوية وحالة العظم لديهم بشكل دقيق . (2)



الشكل (3) شكل يوضح أنواع الداء الزلاقي (3)

وفيما يأتي جدول يوضح الآليات الإمراضية المحتملة للأعراض السريرية :

SYSTEM	MANIFESTATION	(POSSIBLE) CAUSE
Gastrointestinal	Diarrhea Distended abdomen Vomiting Anorexia Weight loss Failure to thrive Aphthous stomatitis	Atrophy of the small bowel mucosa Malabsorption
Hematologic	Anemia	Iron malabsorption
Skeletal	Rickets Osteoporosis Enamel hypoplasia of the teeth	Calcium/vitamin D malabsorption
Muscular	Atrophy	Malnutrition
Neurologic	Perphieral neuropathy Epilepsy Irritability	Thiamine/vitamin B_{12} deficiency
Endocrinologic	Short stature Pubertas tarda Secondary hyperparathyroidism	Malnutrition Calcium/vitamin D malabsorption
Dermatologic	Dermatitis herpetiformis Alopecia areata Erythema nodosum	Autoimmunity
Respiratory	Idiopathic pulmonary hemosiderosis	

الجدول (1) : يوضح الآليات الإمراضية المحتملة للأعراض السريرية (2)

الأمراض المرافقة :

تصادف بعض الأمراض بنسب أعلى من الطبيعي عند مرضى الداء الزلاقي ، والعديد من هذه الأمراض ذو آلية مناعية ذاتية ، مثل أمراض الدرق ، داء أديسون ، فقر الدم الخبيث ، نقص الصفيحات المناعي الذاتي ، الساركوئيد ، الداء السكري المعتمد على الأنسولين ، واعتلالات العضلة القلبية . تم تفسير ترافق الداء الزلاقي مع هذه الأمراض بوجود أنماط HLA مشتركة (مثل DR3 ، B8) لكن العلاقة بين الداء الزلاقي والمناعة الذاتية علاقة أكثر تعقيدًا .

إن خطر تطور أمراض مناعية ذاتية عند مرضى الداء الزلاقي يبدو مرتبطًا بشكل مباشر بفترة التعرض لمادة الغلوتين عن طريق الغذاء ، إلا أن الدراسات المجراة على البالغين لم تثبت ذلك.

يزداد حدوث الداء الزلاقي عند مرضى متلازمة داون مقارنة مع التعداد العام ، كذلك الأمر عند مرضى متلازمة تورنر ومتلازمة ويليمز .

أيضًا من الحالات المرافقة للداء الزلاقي عوز IgA الانتقائي ، لذا يجب إجراء اختبار ماسح للأضداد IgA عند المرضى . (4)

مجموعات الخطر للإصابة بالداء الزلاقي :

- أقارب الدرجة الأولى .
- التهاب الجلد حلئي الشكل .
- فقر دم بعوز الحديد غير مفسر .
- التهاب الدرق المناعي الذاتي .
- الداء السكري النمط الأول .
- عقم غير مفسر .
- إجهاضات متكررة .
- نقص تصنع ميناء الأسنان .
- ارتفاع ناقلات الأمين مجهول السبب .
- التهاب الكبد المناعي الذاتي .
- قصر القامة .
- تأخر البلوغ .
- متلازمات داون ، تورنر وويليمز .
- متلازمة الأمعاء الهيوجة .
- هشاشة عظام غير مفسرة .
- متلازمة جوغرن .

- اختلاجات (سيئة الضبط) مع تكلسات دماغية قفوية .
- عوز IgA الانتقائي .
- الاعتلالات الغدية الصماوية المناعية الذاتية .
- داء أديسون .
- التهاب الفم القلاعي .
- رنح .
- حاصة .
- اعتلال أعصاب عديد . (2)

الوسائل التشخيصية :

- **الاختبارات المصلية للداء الزلاقي :**

تضم ثلاثة أنواع من الأضداد الشائعة في الداء الزلاقي :

1- أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجي (t TG) .
2- أضداد الإندوميزيوم (EMA) .
3- أضداد ببتيدات الغليادين منزوعة الأميد (DGP) .

إن الأضداد من نوع IgA هي الأكثر حساسية ، في حين أن الأضداد من نوع IgG تفيد عند مرضى عوز IgA . هذا ويجب أن يكون الغذاء المتناول حاويًا الغلوتين عند إجراء هذه الاختبارات من أجل الحصول على نتائج تشخيصية دقيقة .

أضداد ترانس غلوتاميناز النسيجي t TG :

يتم قياس أضداد t TG من نمط IgA عبر المقايسة المناعية باستخدام الأنزيم ELISA .

فوائد هذا الاختبار :

- يعد الوسيلة الفضلى في أثناء إجراء المسح ، إذ تبلغ حساسيته 98,5% ، ولذا فالنتائج السلبية الكاذبة قليلة ، وتبلغ نوعيته 98% .
  إن حساسية هذا الاختبار تعتمد على درجة الأذية المعوية ، حيث تنخفض الحساسية عند المرضى الذين يكون لديهم درجة خفيفة من الاعتلال المعوي .
- تقييم التزام المريض بالحمية الخالية من الغلوتين .

من ناحية أخرى ، تفيد أضداد t TG من نمط IgG عند مرضى عوز IgA الذين يشكلون

1 / 400 من التعداد العام ، و 2% من مرضى الزلاقي .

أضداد الإندوميزيوم EMA :

تبلغ نوعية EMA نمط IgA 96 - 100% ، وتبلغ حساسيتها 75 - 98% . تقاس EMA بطريقة الفلورة المناعية غير المباشرة ، وهي أكثر كلفة وتستغرق وقتًا أطول من ELISA .

ومهما كانت كمية EMA - IgA قليلة فإنها نوعية للداء الزلاقي ، وإن المستضد الهدف لهذه الأضداد هو الترانس غلوتاميناز النسيجي .

أضداد ببتيدات الغليادين منزوعة الأميد DGP :

هذه الأضداد ذات حساسية ونوعية أفضل من أضداد الغليادين التي كانت تجرى سابقًا ، ولكن لا توجد دراسات تجعلها ذات أفضلية عن أضداد t TG و EMA ، كما أن أضداد t TG أقل كلفة وأفضل من الناحية التشخيصية . (4)

- **مستضدات الكريات البيض البشرية :**

كما ذكرنا سابقًا ، يترافق الداء الزلاقي بشكل وثيق مع بعض أنماط أليلات HLA ، تلك المعروفة مصليًا ب HLA DQ2 (90 - 95% من الحالات) و HLA DQ8 (تقريبًا 5% من الحالات). أقل من 2% من مرضى الزلاقي ليس لديهم أي من النمطين السابقين من أنماط HLA . كما أن ثلث الأشخاص لديهم أحد هذين النمطين المذكورين ، ولذا فإن إيجابية HLA DQ2 أو HLA DQ8 ذات قيمة تنبؤية إيجابية ضعيفة جدًا (لا تعني أن الشخص مصاب بالداء الزلاقي) ، وإن سلبية كل من HLA DQ2 و HLA DQ8 ذات قيمة تنبؤية سلبية عالية (تستبعد بشكل كبير جدًا الداء الزلاقي) .

بناء على ما سبق ، يفيد تحديد نمط HLA في استبعاد الداء الزلاقي لدى الأشخاص الموضوعين على حمية خالية من الغلوتين ، أو عند الأشخاص ذوي الخطورة العالية كأقارب الدرجة الأولى ومرضى الداء السكري النمط الأول ومرضى متلازمة داون ، لتفادي المتابعة طويلة الأمد لهم . (4)

- **الخزعة :**

تتضمن الشذوذات النسيجية المشاهدة في الداء الزلاقي الآتي :

- ضمور زغابات جزئي إلى تام .

- تطاول الأرتاج الغدية .

- زيادة معدل الانقسام الخلوي في الأرتاج الغدية .

- زيادة عدد اللمفاويات ضمن الظهارة .

- ارتشاح الصفيحة الخاصة بالخلايا البلازمية والحمضات والأسسات والخلايا البدينة واللمفاويات .

- غياب الحافة الفرجونية وشذوذات في الخلايا الظهارية (تصبح مسطحة ، مكعبة ، مطبقة تطبيقًا كاذبًا) .

إن التبدلات السابقة ليست واسمة للداء الزلاقي ، ومعظمها يمكن أن يشاهد في أمراض أخرى (التحسس من حليب البقر أو بروتين الصويا ، الإصابة بالجيارديا لامبليا في الحالات الشديدة ، أعواز المناعة البدئية ، فرط النمو الجرثومي في الأمعاء ، لمفوما الأمعاء) ، لذا من الضروري إثبات علاقة الغلوتين بالإصابة المعوية .

إن اعتلال الأمعاء الدقيقة في سياق الداء الزلاقي من منظور تشريحي مرضي ذو درجات مختلفة هذه الدرجات يوضحها تصنيف Marsh (من الأخف إلى الأشد) :

Marsh 1 : زيادة عدد اللمفاويات ضمن الظهارة > 25 خلية لكل 100 خلية ظهارية .

Marsh 2 : فرط تنسج في الأرتاج الغدية بالإضافة ل Marsh 1 .

Marsh 3 : Marsh 2 مع ضمور زغابات بدرجات مختلفة الشدة (3 a 3 B 3 c) .

وكما ذكرنا فإن التبدلات النسيجية المشاهدة في الداء الزلاقي حتى الشديدة منها ليست نوعية ، وإنما ينبغي تفسيرها في ضوء السريريات والاختبارات المصلية . مثلًا ، إن وجود شذوذات تشريحية مرضية تتماشى مع Marsh 1 ليس نوعيًا للداء الزلاقي (10% فقط من الأشخاص الذين لديهم Marsh 1 يشخص لهم داء زلاقي) ، لكن إيجابية الاختبارات المصلية تزيد من احتمالية التشخيص .

إن استخدام طرائق الكيمياء المناعية النسيجية يسمح بتمييز الخلايا اللمفاوية ضمن الظهارة بشكل أكثر دقة . كما أن وجود توضعات من أضداد t TG نمط IgA في الخزعات المعوية يعد من الموجودات النوعية للداء الزلاقي .

قد تأخذ الآفات المخاطية في الداء الزلاقي مظهرًا بقعيًا ، كما قد تقتصر هذه الآفات على بصلة العفج فقط . تؤخذ الخزعات عبر التنظير الهضمي العلوي ، ويجب أخذ خزعة من البصلة على الأقل و 4 خزعات من القطعة الثانية أو الثالثة للعفج على الأقل . ويجب أن يتضمن تقرير التشريح المرضي الآتي :

- وجود أو عدم وجود زغابات طبيعية .
- درجة ضمور الزغابات وفرط تصنع الأرتاج الغدية .
- النسبة بين طول الزغابات والأرتاج الغدية .
- عدد الخلايا اللمفاوية ضمن الظهارة .
- الدرجة حسب تصنيف Marsh . (4)

التشخيص :

يعتمد تشخيص الداء الزلاقي على :

- الأعراض السريرية .

- الأضداد .

- نمط HLA .

- الموجودات النسيجية .

تعتمد المقاربة البدئية للمريض العرضي على إجراء الأضداد النوعية للداء الزلاقي . يجب إجراء هذه الأضداد عندما يكون المريض على تغذية عادية حاوية على الغلوتين . في حال سلبية أضداد t TG2 ، EMA ، أضداد DGP مع وجود أعراض شديدة موجهة للداء الزلاقي بغياب عوز IgA الكلي ، عندها يجب إجراء خزعات معوية مع HLA - DQ . عمومًا يستبعد أن يكون الداء الزلاقي سببًا للأعراض عند المريض في حال سلبية t TG IgA مع IgA كلي سوي حسب العمر . أما إذا كانت t TG IgA إيجابية فنحن أمام حالتين :

1- إذا كان مستوى هذه الأضداد أقل من عشرة أضعاف الحد الأعلى للطبيعي ، عندها يجب إجراء تنظير هضمي علوي وأخذ خزعات .
2- إذا كان مستوى هذه الأضداد أكثر من عشرة أضعاف الحد الأعلى للطبيعي ، يجب أخذ عينات دم لإجراء EMA و HLA :

- في حال كانت EMA إيجابية ، و HLA DQ2 أو HLA DQ8 إيجابية ، فإن ذلك يثبت تشخيص الداء الزلاقي . يوضع المريض عندئذ على غذاء خالٍ من الغلوتين ويراقب تحسن الأعراض وتراجع مستوى الأضداد لديه .

- هناك حالات نادرة نجد فيها t TG IgA > عشرة أضعاف الحد الأعلى للطبيعي مع أضداد EMA و/ أو (HLA DQ2 و HLA DQ8) سلبية . في مثل هذه الحالات يجب الأخذ بالحسبان حالات الإيجابية الكاذبة والسلبية الكاذبة للتحاليل المجراة ، ولا بد من توسيع الدراسة التشخيصية بإعادة التحاليل وبأخذ خزعات عفجية .

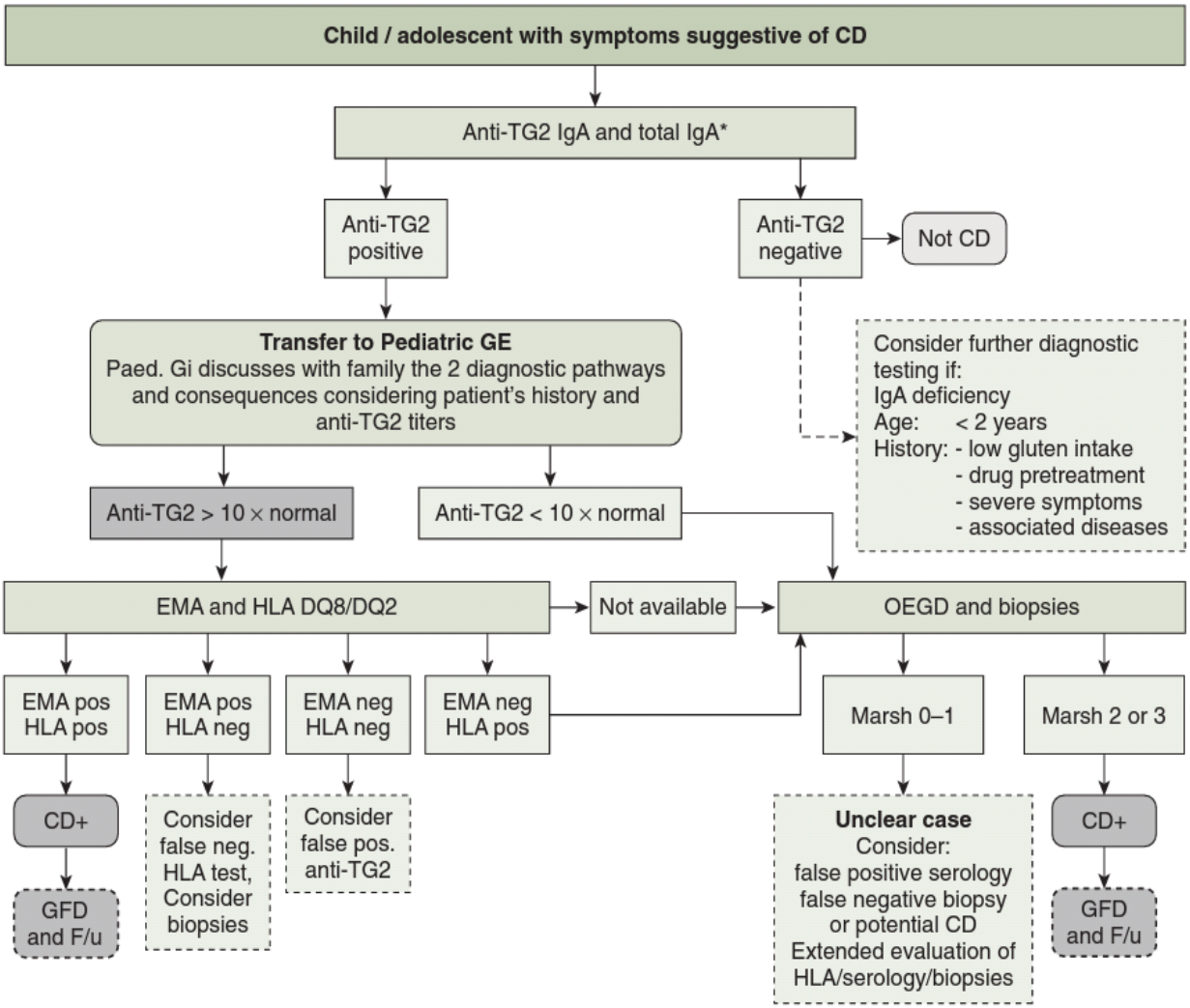
لدى الأشخاص غير العرضيين تمامًا الذين ينتمون للمجموعات عالية الخطورة يتم إجراء HLA DQ2 \ DQ8 :

- في حال سلبيتها يستبعد الداء الزلاقي ولا داعي للمتابعة بالفحوص المصلية .

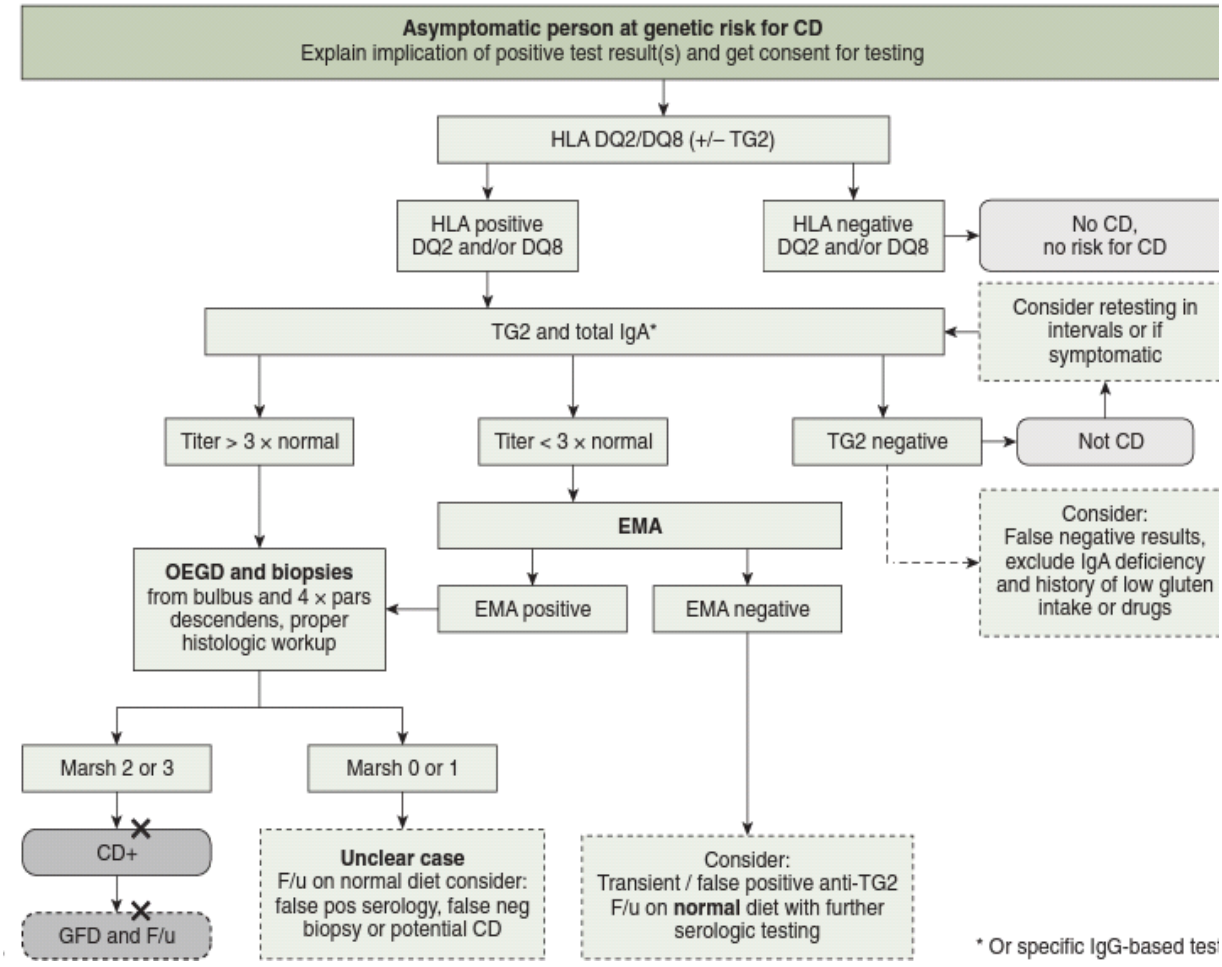
- أما في حال إيجابية HLA DQ2 أو HLA DQ8 ، تجرى t TG IgA مع IgA الكلي :

في حال كانت طبيعية فإن ذلك يستبعد الداء الزلاقي . أما في حال كانت مرتفعة تتم المتابعة بإجراء EMA أو خزعات عفجية حسب عيار الأضداد لديه .(4)

فيما يأتي مخططان يوضحان كيفية مقاربة المرضى العرضين والأشخاص غير العرضيين (ذوي الخطورة) :



الشكل (4) يوضح كيفية مقاربة المرضى العرضيين (4)



الشكل (5) يوضع كيفية مقاربة الأشخاص غير العرضيين (4)

التدبير :

حجر الأساس في التدبير هو الالتزام الصارم مدى الحياة بالغذاء الخالي من الغلوتين ، ولذا يجب حذف القمح والشعير والجاودار (الشيلم) من غذاء مرضى الداء الزلاقي . ورغم أن الأدلة تشير إلى أن الشوفان آمن ، إلا أنه يجب الأخذ بالحسبان إمكانية تلوث الشوفان بالغلوتين من خلال عمليات الحصاد والطحن والشحن . أما الرز والذرة فهما من الحبوب الآمنة وتستخدم بدائل للقمح .

لقد تم الإجماع على أن مرضى الداء الزلاقي جميعهم يجب أن يوضعوا على حمية خالية من الغلوتين بغض النظر عن وجود أعراض سريرية أو عدم وجودها .

وفي حين تسهل متابعة تحسن الحالة الصحية عند مرضى الزلاقي العرضيين بعد وضعهم على حمية خالية من الغلوتين ، يبدو ذلك أمرًا صعبًا عند مرضى الزلاقي غير العرضيين . إن خطر الأعواز التغذوية ، بخاصة قلة العظم وتخلخل العظم ، هو أكثر ما يخشى منه عند مرضى الداء الزلاقي الصامت في حال عدم التقيد بالحمية الخالية من الغلوتين .

أما في ما يخص مرضى الداء الزلاقي المحتمل ، فلا توجد حتى الآن توصيات بوضعهم على حمية خالية من الغلوتين . (4)

يعرف الغذاء الخالي من الغلوتين باحتوائه على < 20 ppm (جزء من المليون) من مادة الغلوتين . ولمعرفة كمية الغلوتين التي يتحملها مرضى الزلاقي يوميًا ينبغي توفر طرائق تحليلية تكشف الغلوتين في الغذاء بشكل مقبول . هذه الكمية ، حسب البيانات المتوفرة حاليًا ، يجب أن تكون < 50 ملغ / اليوم . ويجب الأخذ بالحسبان وجود اختلافات بين المرضى ، حيث لا يمكن اعتبار هذا الرقم ثابتًا للمرضى جميعهم .

يعتقد أن الحمية الخالية من الغلوتين تقي من تطور خباثات لدى مرضى الداء الزلاقي ، حيث إن خطر الإصابة بالكارسينوما الغدية في الأمعاء الدقيقة لدى مرضى الداء الزلاقي أكثر بثمانين ضعفًا من خطر الإصابة لدى التعداد العام . كما تشكل لمفوما الخلايا التائية المرافقة للاعتلال المعوي أشيع أنواع اللمفوما المرافقة للداء الزلاقي . (2)

مرض العظم الاستقلابي

بنية العظم ، نمو العظم ، التنظيم الهرموني :

بنية العظم :

العظم عضو صلب نشط استقلابيًا ، فهو يخضع باستمرار لعمليات إعادة بناء ، كما يستطيع حمل الوزن وتحمل الشدة الناجمة عن مختلف النشاطات الفيزيائية ، وهو المخزن الأساسي للكالسيوم والفوسفات والمغنيزيوم . من الوظائف الأخرى للعظم تأمين الحماية لبعض الأعضاء ، إعطاء البنية ، الحركة ونقل الصوت ، كما يعد عضوًا غديًا صماويًا ينتج عامل نمو مصورات الليف 23 الذي ينظم الاستخدام الكلوي للفوسفات .

تسمى الاضطرابات التي تصيب هذا العضو وأمراض التمعدن فيه بأمراض العظم الاستقلابية .

يتكون العظم في جسم الإنسان من مطرق بروتيني ، ويتكون هذا المطرق في معظمه من بروتين حاوٍ على الكولاجين ، وتترسب عليه المادة المعدنية الكريستالينية . ويشكل هذا البروتين 90% من بروتين العظم .

نذكر من البروتينات الأخرى الأوستيوكالسين الذي يحتوي على غاما كاربوكسي غلوتاميك أسيد ويعتمد تشكيل الأوستيوكالسين على فيتامين ك وفيتامين د . وغالبًا ما ترتفع التراكيز المصلية للأوستيوكالسين في الحالات التي يزيد فيها استقلاب العظم . هذا ويعمل الأوستيوكالسين على إنقاص إفراز الأنسولين وإنقاص مخازن الدهون .

تتوضع ضمن المطرق عدد من البلورات :

- بلورات فوسفات الكالسيوم عالية التنظيم ، وتتضمن هيدروكسي أباتيت وفوسفات ثماني الكالسيوم

- فوسفات الكالسيوم عديمة الشكل وهي الأقل تنظيمًا .

- كربونات الكالسيوم .

- صوديوم .

- مغنيزيوم .

- سيترات .

تتوضع الهيدروكسي أباتيت عميقًا ضمن المطرق العظمي ، بينما تغطي فوسفات الكالسيوم عديمة

الشكل سطح العظم المتشكل حديثًا . ولأن معدلات النمو والاستقلاب تكون مرتفعة في مرحلة الطفولة فإن التظاهرات السريرية والعظمية لمرض العظم الاستقلابي تكون أوضح عند الأطفال منها عند البالغين .(5)

نمو العظم والتنظيم الهرموني :

يأخذ النمو العظمي النموذج الآتي :

1- يتسارع نمو عظام الأطراف طولًا في مرحلة ما قبل البلوغ .

2- يزداد نمو الجذع والعمود الفقري في مرحلة المراهقة المبكرة .

3- يزداد التوضع المعدني في العظم (التمعدن العظمي) في مرحلة المراهقة المتأخرة .

يحدث النمو العظمي عند الأطفال عبر تكلس النهايات الغضروفية الموجودة في نهايتي العظم ، ويكون تركيز الفوسفات والكالسيوم مسيطرًا في السائل خارج الخلوي ، فينجم عن ذلك تسرب هذه الشوارد المعدنية ضمن الخلايا الغضروفية التي حررت لتخضع لعملية التمعدن . وتكمن الوظيفة الأساسية لمحور فيتامين د - عامل نمو مصورات الليف 23 - هرمون الباراثرومون في الحفاظ على تركيز الفوسفات والكالسيوم بمستويات مناسبة تسمح بعملية تمعدن العظم .

هذا وتتواسط هرمونات أخرى تنظيم عملية نمو وتمعدن العظم بما فيها هرمون النمو (الذي يعمل عبرعوامل النمو الشبيهة بالأنسولين) ، هرمونات الدرق ، الأنسولين ، الليبتين ، Ghrelin ، الأندروجينات والأستروجينات في شبة النمو عند البلوغ . ويجدر بالذكر أن التركيز فوق الفيزيولوجي للستيروئيدات القشرية يعيق النمو العظمي ويحث على ارتشاف العظم . ويتم تنظيم عملية تكون العظم من خلال التغيرات الحاصلة في استتباب الشوارد المعدنية في الكليتين وفي الأمعاء ، حيث يتواسط عدد من الهرمونات تنظيم هذه العملية . (5)

استتباب الكالسيوم :

إن نقص الوارد الغذائي من الكالسيوم أو نقص الامتصاص المعوي للكالسيوم يؤدي إلى نقص المستويات المصلية للكالسيوم الكلي والشاردي ، ويحث نقص الكالسيوم بدوره على تكوين وإفراز ال PTH الذي يحث بدوره على :

1- ارتشاف زائد للعظم (لرفع مستوى الكالسيوم المصلي) .

2- زيادة عود امتصاص الكالسيوم في الأنبوب البعيد .

3- زيادة معدل تصنيع 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د أو الكالسيتريول من الكلية (وهو المستقلب الأكثر فعالية لفيتامين د) .

يحدد 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د نسبة الكالسيوم التي سيتم امتصاصها من الأمعاء .

استتباب الفوسفات :

يتم تنظيمه عبر الكليتين ، لأن الفوسفات تمتص بشكل كامل تقريبًا من الأمعاء لذا فإن الطرح الكلوي هو الذي يحدد المستوى المصلي للفوسفات . إن زيادة كمية الفوسفات الممتصة من الأمعاء تؤدي لنقص المستويات المصلية للكالسيوم الشاردي وزيادة إفراز ال PTH مما يؤدي إلى زيادة طرح الفوسفات عبر الكليتين ، وانخفاض المستويات المصلية للفوسفات والسماح بارتفاع مستوى الكالسيوم المصلي . أما نقص المستوى المصلي للفوسفات فيثبط إفراز PTH ، ويحرض الكلية على تصنيع 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د الذي بدوره يزيد امتصاص الكالسيوم من الأمعاء .

فيتامين د :

مصادره **: -** يتم تصنيعه في الجلد بتأثير الأشعة فوق البنفسجية.

- يتم امتصاصه من الأمعاء.

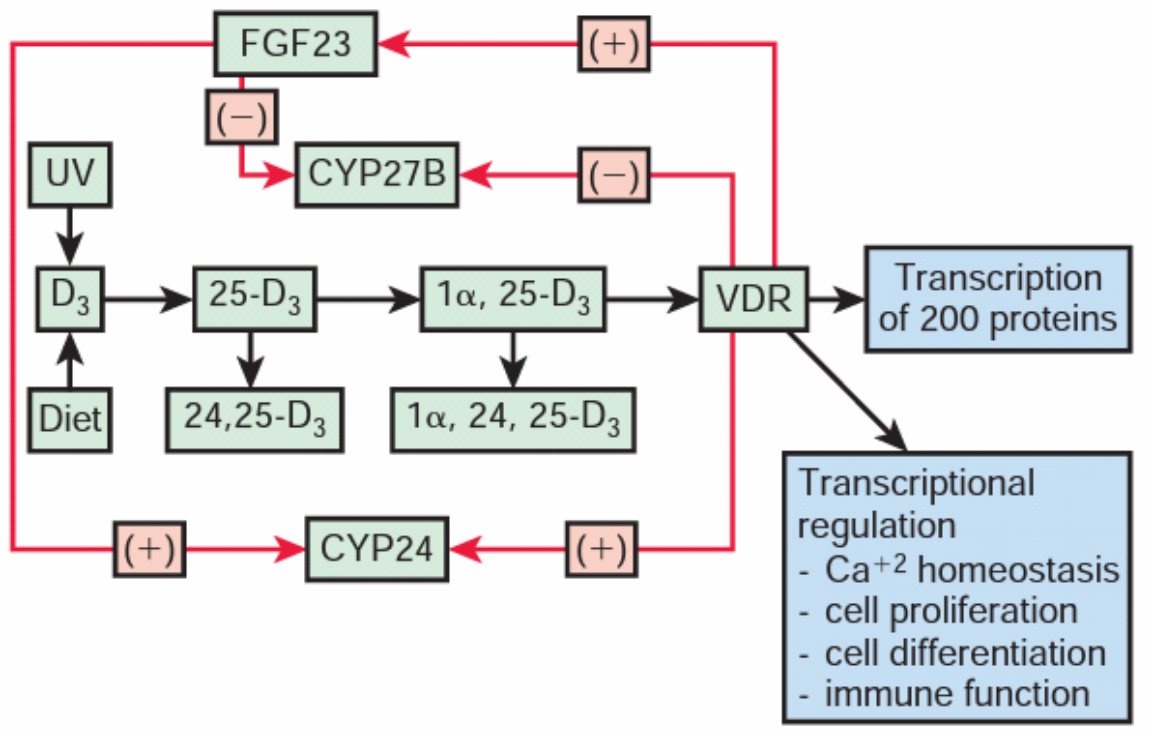
يحتوي الجلد على 7 - ديهيدروكولسترول الذي يتحول إلى فيتامين د 3 عبر أشعة الشمس . ينتقل فيتامين د 3 عبر الدم إلى الكبد مرتبطًا بالبروتين الرابط لفيتامين د 3 (DBP) وهذا البروتين يربط كل أشكال فيتامين د . إن التركيز المصلي لفيتامين د الحر أو غير المرتبط أقل بكثير من تركيز الأشكال المرتبطة منه بالبروتين الرابط DBP . يدخل فيتامين د أيضًا الطريق الاستقلابي بتناول فيتامين د 2 (إرغوكالسيفرول) أو فيتامين د 3 (كولي كالسيفرول) مع الغذاء ، فكلاهما يمتص من الأمعاء بفعل الأملاح الصفراوية . بعد الامتصاص يتم نقل فيتامين د بوساطة الكيلوميكرونات إلى الكبد ، حيث يتحول هناك إلى 25 - هيدروكسي فيتامين د بفعل الأنزيمات الميكروزومية الكبدية . إن 25 - هيدروكسي فيتامين د هو المستقلب الجوال الأساسي لفيتامين د عند الإنسان .

يخضع تصنيع 25 - هيدروكسي فيتامين د لآلية التلقيم الراجع ، وترتفع مستوياته بشكل أساسي في الصيف وتنخفض في الشتاء . كما أن زيادة الوارد من فيتامين د يرفع المستويات المصلية ل 25 - هيدوكسي فيتامين د عدة مرات فوق الحد الأعلى للسوي .

في المرحلة التالية يتم نقل 25 - هيدوكسي فيتامين د إلى الكليتين مرتبطًا بالبروتين الرابط . في الكليتين يخضع 25 - هيدروكسي فيتامين د لإضافة جذر هيدروكسيل وذلك حسب التركيز المصلي للكالسيوم والفوسفات و PTH و FGF23 . في حال انخفض المستوى المصلي للكالسيوم والفوسفات أو ارتفع مستوى ال PTH فإن ذلك يؤدي لتفعيل أنزيم 25 - هيدروكسي فيتامين د - 1 هيدروكسيلاز ليتشكل 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د .

إن أنزيم السيتوكروم P450 (CYP) 27B1 يقوم بتحويل 25 - هيدروكسي فيتامين د 3 إلى 1 ألفا 25 - ثنائي هيدروكسي فيتامين د 3 ، وهذا الأخير يرتبط بمستقبلة فيتامين د . وبعد نقل الإشارة إلى النواة يحرض نسخ 200 - 400 بروتين وببتيد . إن وظيفة بعض هذه البروتينات لا تزال غير معروفة . (5)

الشكل الآتي يوضح استقلاب فيتاميين د :



الشكل (6) يوضح استقلاب فيتامين د (5)

الفوسفاتونينات :

بروتينات مهمة مسؤولة عن تنظيم توازن الشوارد المعدنية وتركيب فيتامين د ، ومن بين هذه البروتينات FGF23 . إن تفعيل مستقبلة فيتامين د بوساطة 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د يؤدي لإنتاج FGF23 .

تنتج الخلايا العظمية FGF23 الذي يستهدف الكلية ليحرض بيلة فوسفاتية ، كما يثبط FGF23 فعالية الهيدروكسيلاز الكلوية ويعزز فعالية 24 هيدروكسيلاز مؤديًا لانخفاض مستويات 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د المصلية .

تعادل المستويات المصلية للمستقلب الفعال 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د 0.1% من مستويات 25 - هيدروكسي فيتامين د . يعمل الشكل الفعال بمستوى الأمعاء حيث يزيد النقل الفعال للكالسيوم كما يزيد امتصاص الفوسفات .

إن أنزيم 1 ألفا هيدروكسيلاز هو أنزيم متقدري يخضع لآليات التلقيم الراجع ، حيث ينخفض تركيب 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د عندما تعود المستويات المصلية للكالسيوم والفوسفات للقيم الطبيعية ، ويتم تحويل الفائض من 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د إلى مستقلب غير فعال.

بوجود مستويات طبيعية أو مرتفعة من الكالسيوم أو الفوسفات في المصل يتم تفعيل أنزيم

24 - هيدروكسيلاز المسؤول عن تشكيل المستقلب غير الفعال من فيتامين د ، وهو 24 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د . هذا السبيل هو الوسيلة لإزالة الفائض من فيتامين د ، حيث تزداد المستويات المصلية ل 24 - 25 ثنائي هيدوكسي فيتامين د بعد تناول كميات كبيرة من فيتامين د ، كما تزداد بوجود تركيز عالٍ من FGF23 . ويجدر بالذكر أن التعرض الجلدي الزائد لأشعة الشمس ، بعكس تناول جرعات زائدة من فيتامين د ، لا يسبب مستويات سمية من 25 - هيدروكسي فيتامين د 3 ، مما يقترح وجود آليات تنظيم طبيعية تنظم إنتاج هذا المستقلب في النسيج الجلدي .

تتميز المستويات المصلية ل 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د عند الأطفال بكونها أعلى منها عند البالغين ، ولا تخضع للاختلافات الفصلية المشاهدة عند البالغين ، ولها ذروتان في السنة الأولى من الحياة ، وفي شبة النمو عند المراهقة . عند قراءة هذه القيم يجب الأخذ بالحسبان مستويات الكالسيوم والفوسفات ومستقلبات فيتامين د و PTH كاملة . (5)

الخرع وتلين العظم :

هي اضطرابات تمعدن المطرق العضوي المتشكل حديثًا . يمنع عوز الشوارد المعدنية السير الطبيعي لعملية تمعدن العظم ، فإذا حصل هذا العوز بمستوى قرص النمو فإن النمو يتباطأ ، ويتأخر العمر العظمي ، وتحصل تشوهات وصفية ، وتسمى هذه الحالة بالخرع . أما نقص تمعدن العظم التربيقي (تزداد نسبة المطرق العضوي غير المتمعدن) فيدعى تلين العظم . يصادف الخرع فقط عند الأطفال في طور النمو قبل التحام المشاش ، أما تلين العظام فيصادف في الأعمار كلها .

إن مرضى الخرع جميعم يكون لديهم تلين عظام ، لكن العكس ليس صحيحًا ، أي أن مرضى تلين العظام لا يشترط أن يكون لديهم خرع . (6)

الآلية الإمراضية للخرع وتلين العظام :

إن فيتامين د هو طليعة هرمون ، يمكن كما ذكرنا أن يصطنع في الجلد أو يتم تزويده عبر الطعام .

تشكل شوارد الكالسيوم والفوسفات معادن العظم ، وإن نقص أي منها في السائل خارج الخلوي في العظم يؤدي إلى الخرع أو تلين العظم حتى بوجود مخازن كافية من فيتامين د ، لذا فإن أسباب الخرع وتلين العظام تضم :

1- عوز فيتامين د : وينجم عن نقص التعرض للشمس ، أو نقص الوارد ، أو ينجم عن سوء امتصاص معوي .

2- عيوب استقلاب فيتامين د : نقص تفعيل فيتامين د في الكبد أو الكليتين وشذوذات مستقبلة فيتامين د .

3- نقص الوارد من الشوارد المعدنية أو عيوب نقلها في الكليتين أو الأمعاء .

4- اضطرابات الخلايا العظمية .

هذا ويصنف الخرع كالآتي :

1- خرع ناقص الكالسيوم : ناجم عن شذوذات استقلاب فيتامين د أو عوزه أو عن نقص الوارد من الكالسيوم .

2- خرع ناقص الفوسفات : ناجم عن نقص الوارد الغذائي من الفوسفات أو سوء الامتصاص المعوي للفوسفات أو الضياع الكلوي من الفوسفات .

3- تثبيط التمعدن العظمي : مثال نقص فوسفور الدم الوراثي ، التسمم بمركبات الألمنيوم

والفلوريد ، الجيل الأول من مركبات البيسفوسفونات . (6)

التظاهرات السريرية :

يتسم الخرع بمظاهر سريرية مميزة :

- تابس قحفي
- سحبة ضلعية
- ضخامة مشاش
- رخاوة وضعف عضلي
- تشوه جدار الصدر
- تقوس العظام الطويلة .

بينما في تلين العظام يعد الألم العظمي والآلام المفصلية من أشيع التظاهرات السريرية ، حيث توجد في 89% من الحالات وتكون غير نوعية وغير مميزة . قد يكون الألم العظمي معممًا أو موضعًا (العمود الفقري ، القفص الصدري ، الحوض وزنار الكتف) وقد يترافق مع ضعف عضلي دانٍ .

إن تقوس الساقين من الموجودات الشائعة في تلين العظام . (6)

الموجودات الشعاعية :

الخرع :

تظهر الصورة الأمامية للركبة المشاش ومنطقة الكردوس لأسفل الفخذ وأعلى الظنبوب ، وتعد الصورة الشعاعية الفضلى بسبب سرعة النمو في هذه المنطقة ، لذا فإن التغيرات الشعاعية المرضية أفضل ما تشاهد هنا . تبدي منطقة الكردوس زيادة عرض وعلامة الكأس (تنجم عن زيادة التقعر الطبيعي المشاهد مع تكلس معيب) . أما في جسم العظم وبسبب وجود المطرق غير المتكلس ، يبدو السمحاق مفصولًا عن جسم العظم .

أما في تلين العظم : فقد تبدو الصور الشعاعية البسيطة للعظام طبيعية ، وتعد مناطق لوزر أو الكسور الكاذبة العلامة الشعاعية الكلاسيكية ، وهي تمثل مناطق غير ظليلة على الأشعة مكونة من مطرق غير متمعدن ، تمتد بشكل عمودي على القشر، وقد تؤدي إلى كسور كاملة ، وتشاهد في العظام الطويلة أو الأضلاع أو لوح الكتف أو الشعب العانية . ومن المظاهر الشعاعية الأخرى في تلين العظم المظهر التربيقي الخشن مع مظهر الزجاج المغشى. (6)

قياس كثافة التمعدن العظمي:

إن مقياس امتصاص الأشعة السينية ثنائي البواعث هو الطريقة الأكثر شيوعًا لتقييم كثافة العظم عند الأطفال . وهو وسيلة غير باضعة يتم من خلالها توجيه حزمتي أشعة x ذات مستوى طاقة مختلف إلى عظام المريض ، وبعد طرح مقدار امتصاص الأنسجة الرخوة للأشعة يصبح من الممكن تحديد مقدار كثافة التمعدن العظمي من خلال تحديد كمية امتصاص العظم لكل حزمة أشعة . إن مقدار التعرض للأشعة باستخدام مقياس امتصاص الأشعة السينية ثنائي البواعث أقل مما هو عليه عند إجراء صورة الصدر . تؤثر عوامل مختلفة على نتائج الكثافة العظمية المقيسة عبر ال DEXA مثل الوزن والطول والعمر العظمي ، ويجب تفسير النتائج بضوء هذه العوامل . علاوة على ذلك يجب قياس كثافة العظم على الأقل في منطقتين مختلفتين (العمود الفقري القطني - عنق الفخذ - أسفل الفخذ - كامل الجسم) . (7)

عندما تكون قيم كثافة التمعدن العظمي أقل من انحراف معياري من الوسطي قياسًا للعمر والجنس (Z.score < -1) نحكم بوجود قلة عظم osteopenia . ونستخدم مصطلح كثافة عظمية ناقصة نسبة للعمر الزمني عندما تكون قيم كثافة التمعدن العظمي أقل من 2,5 انحراف معياري من الوسطي قياسًا للعمر (Z.score < - 2,5) . (8)

هناك طرق أخرى لقياس كثافة العظم منها الطبقي المحوري الكمي ، لكن استخدامها لم يعمم على الأطفال بسبب التكلفة والتعرض للأشعة .(7)

الموجودات المخبرية :

يعتمد تشخيص الخرع وتلين العظام على الدراسات المخبرية ، رغم أن التظاهرات السريرية يمكن أن توجه للتشخيص .

في عوز فيتامين د نشاهد ما يأتي :

- بداية قد يكون كلس المصل منخفضًا وفوسفور المصل طبيعيًا ، وعندما يتطور فرط جارات الدرق الثانوي يعود كلس المصل للحدود الدنيا للطبيعي ، في حين ينخفض فوسفور المصل.
  يمكن أن ينخفض كلس المصل مجددًا في المراحل المتقدمة . يفسر هذا الانخفاض بعدم قدرة فرط جارات الدرق الثانوي على الحفاظ على مستوى طبيعي من الكالسيوم في المصل ، حيث يصبح سطح العظم مغطى بالمطرق ومقاومًا لهجوم كاسرات العظم .
- نشاهد أيضًا انخفاضًا في مستوى كالسيوم البول .
- ازدياد مستوى الفوسفاتاز القلوية الذي يعكس فعالية كاسرات العظم .
- قد تزداد مستويات ال PTH بشكل ملحوظ .

إن الاختبار المفتاحي التشخيصي في عوز فيتامين د هو نقص المستوى المصلي

ل 25 - هيدروكسي فيتامين د . ويجدر بالذكر أن هذا الأخير يمكن أن ينخفض في بعض أمراض الكبد ، وعند تناول الأدوية التي تثبط أنزيم 25 - هيدروكسيلاز . أما 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د فقد تكون مستوياته طبيعية في حال عوز فيتامين د ، وذلك بسبب التفعيل الأعظمي لأنزيم 1 ألفا هيدروكسيلاز (الناجم عن نقص فوسفات المصل ومستويات ال PTH المرتفعة) ، لكن بالرغم من ذلك فإن كمية هذا الهرمون 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د لا تكفي لتفعيل المستقبلات في الأمعاء والعظام . وبسبب زيادة فعالية أنزيم 1 ألفا هيدروكسيلاز فإن إعطاء فيتامين د لهؤلاء المرضى سيؤدي إلى ارتفاع مستويات 1 - 25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د فوق الحد الأعلى للطبيعي . أما تشخيص الأشكال الأخرى للخرع وتلين العظام فيعتمد على قياس مستويات مستقلبات فيتامين د . (6)

الموجودات النسيجية :

إن خزعة العظم المأخوذة من العرف الحرقفي الأمامي تمثل المعيار الذهبي لتشخيص الحالات الصعبة من تلين العظام التي تغيب فيها المظاهر الشعاعية المميزة . تبدي طرائق القياس النسيجي الكمي والنوعي حجم المطرق > 10% ، عرض المطرق > 15 ميكرومتر ، ونقصًا في تمعدن العظم (قبط معيب للتتراسيكلين) . (6)

تخلخل العظام :

هو أشيع اضطراب عظمي عند البالغين ، ويعد غير شائع نسبيًا عند الأطفال . يتسم هذا الاضطراب بوجود نقص في حجم العظم وزيادة ملحوظة في خطر حدوث الكسور . وحيثما نجد في تلين العظم نقصًا في تمعدن العظم مع حجم عظم طبيعي فإن مقاطع العظم النسيجية في أشكال تخلخل العظام كلها تبدي تمعدنًا سويًا مع نقص في حجم العظم ، بخاصة العظم التربيقي (عظام الفقرات) ، كما ينقص استقلاب العظم التربيقي أيضًا ، ولذا يعرف تخلخل العظام بوجود نقص في كمية النسيج العظمي ، ويسمى هذا النقص قلة العظم ، ويترافق مع كسور مرضية .

يقسم تخلخل العظام عند الأطفال إلى بدئي وثانوي .

يشمل تخلخل العظام البدئي :

1- اضطرابات النسيج الضام الوراثية (مارفان ، إهلر دانلوس ، بيلة الهوموسيستئين ، تكون العظم الناقص) .
2- تخلخل العظام الشبابي مجهول السبب .

وتضم الأسباب الثانوية لتخلخل العظام :

- الاضطرابات الغدية : قصور الأقناد بأسبابه عند الذكور والإناث .
- الاضطرابات الالتهابية : التهاب الجلد والعضلات ، التهاب الكبد المزمن ، الذئبة الحمامية الجهازية .
- الاضطرابات المعدية المعوية :

- متلازمات سوء الامتصاص (الزلاقي ، الداء الليفي الكيسي ، رتق الطرق الصفراوية)

- اليرقان الركودي المزمن .

- استئصال المعدة .

- تشمع الكبد .

- أدواء الأمعاء الالتهابية .

- اضطرابات نقي العظم .

- الأدوية : الستيروئيدات القشرية - المعالجة الكيماوية - التيروكسين - مضادات الاختلاج

- الهيبارين - الكحول .

- أسباب أخرى : - قلة الحركة

- المرض الكلوي

- نقص الوارد الغذائي من الكالسيوم

- داء غوشر

يتم الوصول إلى الكتلة العظمية العظمى بعمر 20 - 30 سنة (حسب العظم) ، ويؤثر عدد من العوامل على الكتلة العظمية ومنها :

1- فيتامين د (400 - 800 وحدة يوميًا)

2- الوارد من الكالسيوم (على الأقل 1200 ملغ في اليوم في فترة المراهقة) .

3- تمارين حمل الثقل في فترة الطفولة : تعزز بناء العظم وتنقص ارتشافه .

تتضمن المصادر الجيدة للكالسيوم الغذائي : منتجات الألبان - الأسماك المعلبة مع عظامها - الخضار الخضراء - المشروبات المدعمة بالكالسيوم (عصير البرتقال) . يمكن الاعتماد على اللبن والجبنة مصدرًا للكالسيوم في حالات عوز اللاكتاز .

يتم تدبير تخلخل العظام الثانوي بعلاج السبب المستبطن ، فيتم تدبير قصور الأقناد بالمعالجة الهرمونية المعيضة ورفع الوارد من الكالسيوم . أما تخلخل العظام المحرض بالستيروئيدات فيتم علاجه بإعطاء أقل جرعة ممكنة من الستيروئيد تحافظ على هجوع المرض (IBD) ، واستخدام الستيروئيدات الموضعية ، وإعطاء الستيروئيد بأيام متناوبة . ويتم تدبير تخلخل العظام الحاصل في سياق الداء الزلاقي بالغذاء الخالي من الغلوتين ، وسيتم التفصيل بذلك لاحقًا .

البيسفوسفونات : تثبط ارتشاف العظم وتستخدم في حالات معينة (التخلخل المحرض بالستيروئيدات - تكون العظم الناقص - الشلل الدماغي) . (5)

مرض العظم الاستقلابي عند مرضى الداء الزلاقي

يعد مرض العظم الاستقلابي اختلاطًا مهمًا وشائعًا للداء الزلاقي . لقد أجريت عدة دراسات أثبتت وجود نقص في كثافة التمعدن العظمي عند مرضى الزلاقي الأطفال والبالغين المشخصين حديثًا غير المعالجين بالحمية ، في حين كان نقص كثافة التمعدن العظمي أقل شيوعًا عند المرضى الموضوعين على الحمية ، مما يقترح دور الغذاء الخالي من الغلوتين في تحسين كثافة التمعدن العظمي عند مرضى الداء الزلاقي .

الآليات الإمراضية وأسباب نقص كثافة التمعدن العظمي عند مرضى الداء الزلاقي : (9)

أولًا : سوء الامتصاص المعوي :

إن الآلية الإمراضية لنقص تمعدن العظم في الداء الزلاقي متعددة العوامل ، حيث تلعب آليات موضعية وجهازية دورًا في ذلك .

إن إصابة المخاطية المعوية في سياق الداء الزلاقي ينجم عنها سوء امتصاص للكالسيوم ، وبالتالي انخفاض مستوياته المصلية ، هذا بالإضافة لنقص فيتامين د . ينظم فيتامين د امتصاص الكالسيوم من المخاطية المعوية ، فهو يحرض تشكل بروتينات خاصة تنقل الكالسيوم عبر الخلايا المعوية وبالتالي يتطلب الامتصاص المثالي للكالسيوم وجود مخاطية معوية طبيعية .

تساهم آليات أخرى في جعل الكالسيوم غير متاح للامتصاص المعوي كنقص الوارد الغذائي من الكالسيوم وفيتامين د (بسبب عوز اللاكتاز المرافق) ، وارتباط الكالسيوم بالحموض الدسمة غير الممتصة في لمعة الأمعاء . وعمومًا يكون فيتامين د منخفضًا لدى المرضى بسبب نقص الوارد الغذائي ، والتعرض غير الكافي لأشعة الشمس بالإضافة لسوء الامتصاص المعوي .

يحصل فرط إفراز لهرمون جارات الدرق PTH استجابة لنقص الكالسيوم . يحرض هذا الهرمون ارتشاف العظم ، ويزيد الامتصاص المعوي للكالسيوم وذلك بزيادة النقل الفعال للكالسيوم المعتمد على فيتامين د ، ولذا يزيد فرط جارات الدرق الثانوي عند مرضى الزلاقي من حالة الهدم في العظام . يوجد البروتين الرابط للكالسيوم المعتمد على فيتامين د Calbindn D9k بتركيز مهمل عند مرضى الزلاقي ، لذا تعد هذه الآلية غير فعالة لرفع كلس المصل لديهم .

ثانيًا : إعادة بناء العظم بشكل غير متوازن :

إن إعادة بناء العظم عملية منظمة تستمر مدى الحياة ، يحصل فيها ارتشاف وإعادة تشكيل للعظم في مواضع معينة من الهيكل العظمي ، تعرف هذه المواضع باسم الوحدات متعددة الخلايا الأساسية . تبدأ عملية إعادة البناء بهجرة كاسرات العظم إلى هذه المواضع ، وترتشف جزءًا من العظم ، يتلو ذلك طور يحصل فيه موت خلوي مبرمج لكاسرات العظم ، ثم طور إعادة تشكيل العظم الذي تقوم به الأرومات العظمية حديثة التشكل .

سبيل RANKL / RANK / OPG :

هو سبيل تنظيمي لوظائف كاسرات العظم وأرومات العظم . يعتمد ارتشاف العظم على سايتوكين يعرف ب RANKL (Receptor Activator Nuclear factor kB Ligand) . تفرز أرومات العظم هذا السايتوكين ، و يرتبط ب RANK المتوضع على سطح طلائع كاسرات العظم ، مما

يحرض تمايز هذه الخلايا إلى كاسرات عظم فعالة . تفرز الأورمات العظمية أيضًا OPG (أوستيوبروتيغرين) الذي يعمل كمستقبل طعم decoy ل RANKL ، ويثبط تفاعله مع RANK ولذا فإن التأثير النهائي للمستويات العالية من OPG هو تثبيط فعالية كاسرات العظم .

ومن هنا نستنتج أن استتباب العظم يتم الوصول إليه من خلال التوازن بين دور RANKL في ارتشاف العظم وتثبيط OPG هذا الدور .

إن المستويات المصلية ل RANKL و OPG حسب الدراسات العالمية الحديثة أعلى بشكل واضح عند مرضى الداء الزلاقي مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين . كما وجد أن النسبة RANKL / OPG تكون أعلى عند مرضى الداء الزلاقي غير المعالجين ، وتصبح هذه النسبة بعد بدء الحمية خالية الغلوتين قريبة منها عند الأشخاص الطبيعيين ، وأن علاقة هذه النسبة مع كثافة التمعدن العظمي في العمود الفقري علاقة عكسية .

هذا وترتفع واسمات كل من بناء العظم (أوستيوكالسين) وارتشاف العظم (الببتيد الانتهائي للنمط الأول من الكولاجين) عند مرضى الداء الزلاقي المشخصين حديثًا ، وإن ارتفاع PTH المصلي هو المسؤول عن تسارع استقلاب العظم .

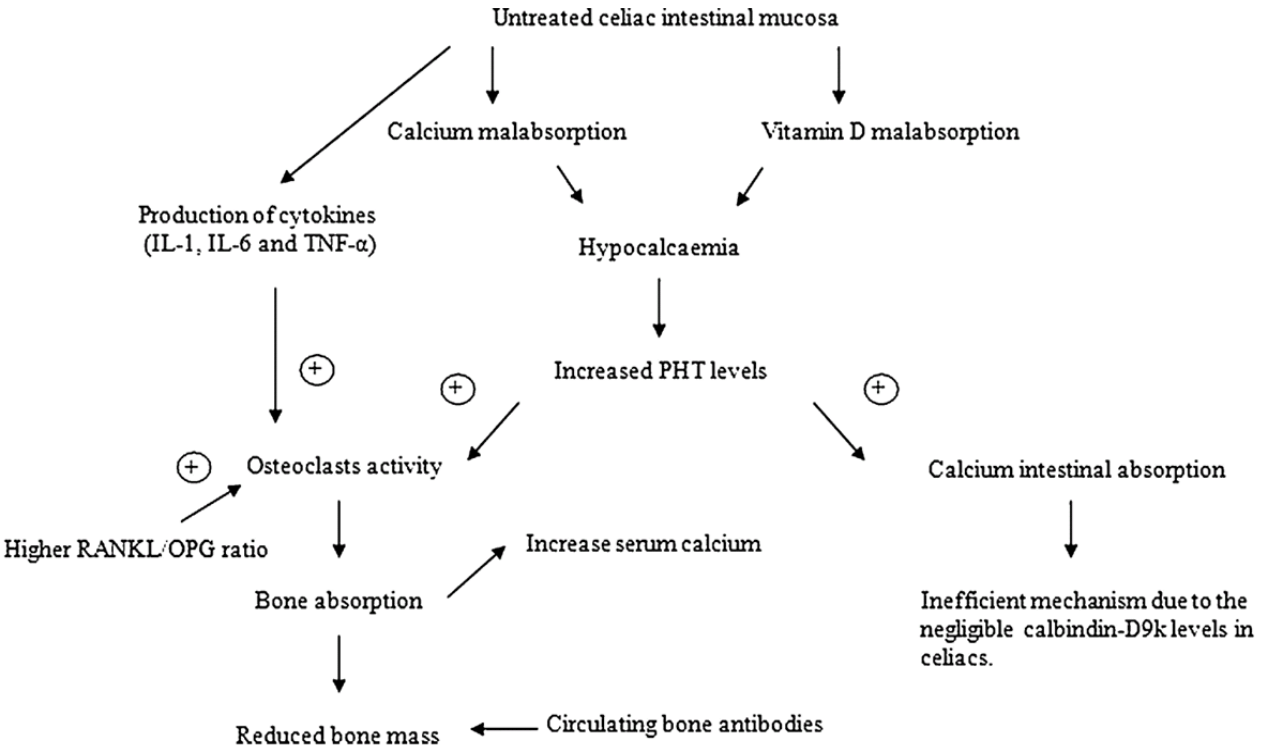
ثالثًا : التغيرات المناعية والالتهابية :

تساهم التغيرات المناعية والالتهابية الحاصلة في سياق الداء الزلاقي ، في إحداث اضطرابات باستقلاب العظم ، وذلك بسبب فرط إنتاج المخاطية المعوية السايتوكينات الالتهابية.

لوحظ عند مرضى الداء الزلاقي غير المعالجين وجود مستويات عالية من السايتوكينات التي تفعل كاسرات العظم بشكل مباشر (العامل المنخر للورم ألفا ، IL1 ، IL6) ، كما لوحظ وجود مستويات منخفضة من السايتوكينات ذات الدور المثبط لكاسرات العظم (IL12 ، IL18) .

كما وجد أن مستويات IL6 عند هؤلاء المرضى تتناسب بشكل عكسي مع كثافة التمعدن العظمي BMD في العمود القطني ، وبشكل طردي مع مستويات PTH المصلية والببتيد الانتهائي للنمط الأول من الكولاجين . تعود هذه الشذوذات في مستويات السايتوكينات للسواء عند المرضى الملتزمين بالحمية خالية الغلوتين .

وفيما يأتي مخطط يوضح الآليات المحتملة لنقص كثافة التمعدن العظمي عند مرضى الداء الزلاقي غير المعالجين : (9)



الشكل (7) يوضح آليات نقص كثافة التمعدن العظمي عند مرضى الزلاقي غير المعالجين

والجدول الآتي يوضح أيضًا العوامل المساهمة في التبدلات العظمية المرضية عند مرضى الزلاقي : (10)

Factor	Mechanism of action
Hypocalcemia	Malabsorption of calcium:
	- Vitamin D deficiency
	- Intestine mucosa damage (reduction in active absorption area)
	- Alterations in calcium-transport mechanism (loss of calbindin and calcium-binding proteins)
	Inadequate calcium intake
	Reduced consumption of dairy products (lactose intolerance)
	Steatorrhea
Hypovitaminosis D	Malabsorption of vitamin D:
	- Alterations in vitamin D metabolism
	- Decreased level of vitamin-binding proteins
	Decreased intake of vitamin D
	Steatorrhea
Bowel inflammation	Chronic release of proinflammatory cytokines
Hormones	PTH (secondary hyperparathyroidism)
	Estrogens and androgens (modulation of RANK/RANKL/OPG system)

الوقاية ومعالجة نقص الكتلة العظمية عند مرضى الداء الزلاقي :

عندما يوضع تشخيص الداء الزلاقي لطفل ما يجب البدء مباشرة بالحمية الخالية من الغلوتين .

في حال تم الالتزام بهذه الحمية مدى الحياة ستتراجع الحدثية الالتهابية الحاصلة وسيصبح الوصول إلى كثافة عظمية سوية أمرًا ممكنًا . (11)

هذا ويجب أن يحول المريض إلى اختصاصي تغذية لمتابعة الحمية الخالية من الغلوتين .

كما يجب أن يقيّم فريق رعاية صحية مرضى الداء الزلاقي ، يحدد هذا الفريق زيارات المتابعة لكل مريض على حدة . تقيّم هذه الزيارات مطاوعة المريض على الحمية وتؤكد ضرورتها . (9)

إن تخلخل العظام اضطراب مزمن معقد قد يسير بصمت حتى حصول الكسور ، لذا يجب شرح مخاطر تخلخل العظام لمرضى الداء الزلاقي ، وفائدة الغذاء الخالي من الغلوتين في تحسين حالة التمعدن العظمي . هذا ، وإن الحفاظ على كثافة عظمية سوية يعد أكثر الأسباب التي تستدعي الاستمرار بالحمية عند مرضى الداء الزلاقي الصامت . (9)

من ناحية أخرى ، يجب التأكيد على القيمة التغذوية للغذاء الخالي من الغلوتين ، بخاصة الوارد الغذائي من الكالسيوم الذي يتم الحصول عليه بشكل مثالي عبر الأغذية الغنية بالكالسيوم .

يجب أن يحتوي غذاء المراهق المصاب بالداء الزلاقي على 1500 ملغ كالسيوم يوميًا . (9)

تضم مصادر الكالسيوم وفيتامين د الغذائية الخالية من الغلوتين: الحليب ، منتجات الألبان الخالية من الغلوتين ، التوفو (طعام محضر من فول الصويا) ، السلمون والسردين المعلب مع

العظام ، السبانخ المطهو ، البروكلي ، اللفت ، البيض ، الزبدة والأغذية المدعمة بها .

يوصى بتجنب الأغذية الحاوية على لاكتوز بداية بسبب عوز اللاكتاز المرافق الناجم عن أذية المخاطية الحاصلة في سياق الداء الزلاقي . ولاحقًا يمكن إضافة الأغذية الحاوية على لاكتوز حالما تبدأ أعراض سوء الامتصاص بالتراجع . (9)

هذا وإن 76 - 88% من الأطفال و 85% من المراهقين المصابين بالداء الزلاقي والموضوعين على غذاء خالي من الغلوتين لا يتناولون كميات كافية من الكالسيوم عبر الغذاء . (12)

يجب تزويد المرضى بالكالسيوم في الحالات الآتية :

- في حال كان الوارد الغذائي من الكالسيوم غير كافٍ .
- في حال نقص المستوى المصلي للكالسيوم .

وإن الجرعة الموصى بها في هذه الحالات هي 1 غرام من الكالسيوم التكميلي عند المراهقين يوميًا . (9)

كما يجب التحري عن وجود عوز فيتامين د و إصلاحه إن وجد .

الدراسة العملية

الهدف من البحث :

دراسة نسبة شيوع نقص كثافة التمعدن العظمي عند مرضى الداء الزلاقي المشخصين حديثًا ، وتأثير الحمية الخالية من الغلوتين على الكثافة العظمية والمشعرات الكيميائية الحيوية لاستقلاب العظم في خلال سنة من هذه الحمية .

مدة البحث :

امتدت فترة الدراسة على 14 شهرًا ، منذ بداية شهر شباط عام 2016 حتى بداية شهر نيسان عام 2017 ، وقد شملت 29 حالة داء زلاقي من مراجعي العيادة الهضمية والأطفال المقبولين في الشعبة العامة .

مكان البحث :

جامعة دمشق ، مشفى الأطفال الجامعي .

نوعية الدراسة :

دراسة مستعرضة Cross sectional study .

توصيف عينة البحث وأسس التشخيص المعتمدة :

تضمنت الدراسة 29 طفلًا مصابًا بالداء الزلاقي . لدى كل طفل توفرت المعايير الآتية :

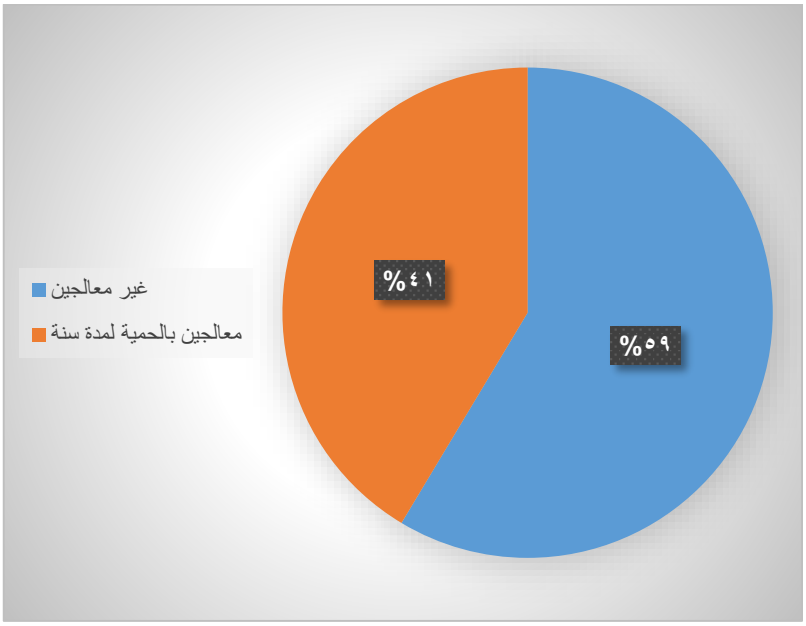
- تم وضع تشخيص الداء الزلاقي حسب معايير الجمعية الأوربية لأمراض الهضم والتغذية عند الأطفال ESPGHAN من خلال خزعة الأمعاء (إثبات وجود ضمور زغابات في مخاطية العفج) .
- تم استبعاد وجود أمراض أخرى قد تؤثر على كثافة التمعدن العظمي كالقصور الكلوي والداء السكري وقصور الدرق والمعالجة بالستروئيدات وأدواء الأمعاء الالتهابية .
- حدوث هجوع سريري تام بعد سحب الغلوتين من الغذاء .
- تم التحقق من التزام المرضى بالحمية الخالية من الغلوتين من خلال معايرة أضداد الإندوميزيوم EMA - IgA أو أضداد الترانس غلوتاميناز IgA .

تم تقسيم هؤلاء المرضى إلى مجموعتين ، ضمّت المجموعة الأولى 17 مريضًا شخّص لهم الداء الزلاقي حديثًا ، أي أنهم لم يكونوا موضوعين على الحمية بعد . بينما ضمّت المجموعة الثانية 12 مريضًا شخّص لهم الداء الزلاقي منذ سنة وكانوا ملتزمين بالحمية الخالية من الغلوتين . الجدول رقم (1) يبين توزع العينة :

العيّنة	العدد	النسبة المئوية
غير المعالجين بالحمية	17	%58.6
المعالجون بالحمية منذ سنة	12	%41.4
المجموع	29	%100

جدول رقم (1) : يبين توزع العينة حسب العلاج

الشكل رقم (1) : يبين توزع العينة حسب العلاج



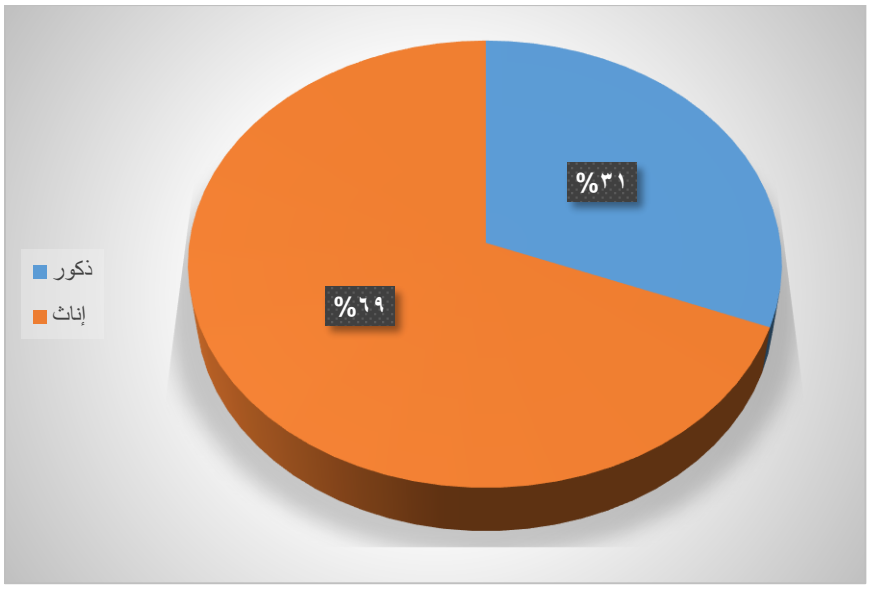
تضمنت المجموعة الأولى 5 ذكور و 12 أنثى بلغ متوسط أعمارهم 8,38 (± 3,98) سنة وتضمنت المجموعة الثانية 4 ذكور و 8 إناث بلغ متوسط أعمارهم 8,08 (± 1,97) سنة الجدولين (2) و (3) ، الأشكال (2) و (3) .

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	9	%31
إناث	20	%69
المجموع	29	%100

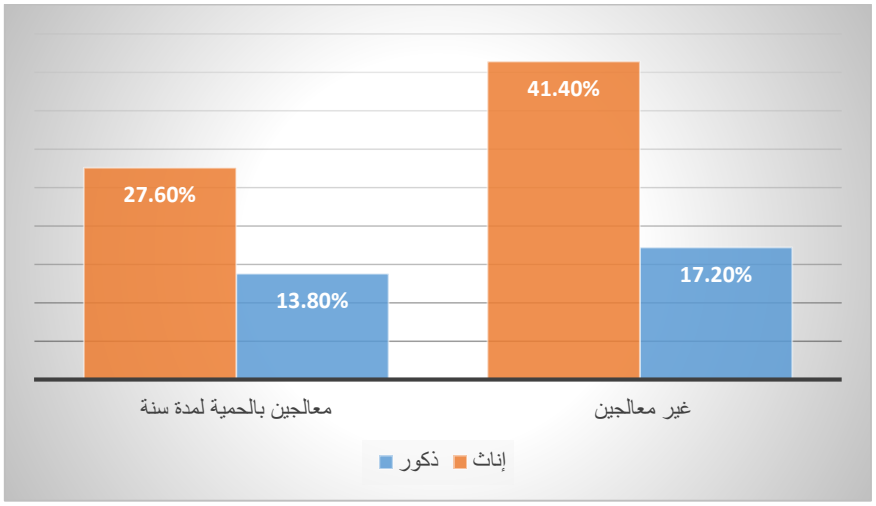
جدول رقم (2) : يبيّن توزّع العيّنة حسب الجنس.

نلاحظ أن نسبة الإناث أعلى من نسبة الذكور في إجمالي عينة الدراسة .

الشكل رقم (2) : يبين توزع العينة حسب الجنس



الشكل رقم (3) : تجزئة العينة حسب الجنس في كل من المجموعتين



العمر	غير معالجين بالحمية	معالجون بالحمية منذ سنة
متوسط	8,38	8,08
انحراف معياري	3,98	1,97
MIN	2 سنة	5 سنة
MAX	17 سنة	11 سنة

جدول رقم (3) : يبيّن معايير إحصائية للعمر

الطرائق Methods :

تمت معايرة كالسيوم المصل الكلي ، فوسفات المصل ، الفوسفتاز القلوية و 25 - هيدروكسي فيتامين د لدى كل فرد من أفراد المجموعتين ، وتم حساب قيمة الكالسيوم المصحح (حسب الألبومين) عند لزوم ذلك .

كما تم قياس كثافة التمعدن العظمي BMD والمحتوى المعدني للعظم BMC في منطقة العمود القطني (ق1 - ق4) وذلك باستخدام مقياس امتصاص الأشعة السينية ثنائي البواعث الموجود في مشفى دمشق ، ثم تم التعبير عن قيمة BMD لكل مريض ك Z.score مقارنة بمتوسط كثافة التمعدن العظمي BMD لمجموعة الأصحاء الموافقين بالعمر والجنس . لقد استخدمنا Z.score في هذه الدراسة لأنه يلغي تأثير العمر والجنس .

$$z\ \text{score} =$$

$$\frac{\text{patient BMD} - \text{mean BMD of age and sex matched normals}}{\text{standard deviation (SD) of BMD of age and sex matched normals}}$$

حكمنا بوجود قلة عظم عند قيم Z.score الأقل من - 1 . وحكمنا بوجود كثافة عظمية ناقصة نسبة للعمر الزمني عند قيم Z.score الأقل من 2,5 انحرافًا معياريًا قياسًا للوسطي فيما يخص العمر والجنس .

تمت مقارنة قيم المتوسط لكل من الكالسيوم والفوسفات والفوسفتاز القلوية و 25 - هيدروكسي فيتامين د وكثافة التمعدن العظمي BMD والمحتوى المعدني للعظم بين المجموعتين .

كما تم تصنيف المرضى في كل مجموعة حسب تركيز 25 - هيدروكسي فيتامين د إلى ثلاث مجموعات :

- مرضى لديهم عوزفيتامين د : إذا كان مستواه المصلي أقل من 20 نغ / مل .
- مرضى لديهم مستوى فيتامين د غير كافٍ : إذا كان بتركيز بين 20 و 30 نغ / مل .
- مرضى لديهم تركيز طبيعي أعلى من 30 نغ / مل .

كما تم حساب نسب المرضى الذين لديهم Z.score < - 1 في كل مجموعة (قلة عظم) ، ونسب الذين لديهم Z.score < - 2,5 أيضًا في كل مجموعة .

تم إدراج المعلومات في استبيان :

الاستمارة

اسم الطفل : .....

العمر : .....

الجنس : .....

الوزن : ..... الطول : .....

BMI : ..... (العمر > سنتين)

تاريخ القبول / المراجعة : .....

تاريخ تشخيص المرض : منذ سنة / مشخص حديثًا

نتائج الفحوص المخبرية :

Ca	ALB	Ca المصحح	P	ALP	25 - هيدروكسي فيتامين د

حالة فيتامين د :

- عوز
- غير كافٍ
- تركيز طبيعي

نتائج قياس الكثافة العظمية :

BMD	BMC	Z.score

مصادر المعلومات :

تم أخذ موافقة مطلعة من ذوي المرضى على إدخال أطفالهم في الدراسة أصولًا ، وتم إدراج البيانات المأخوذة في الاستبيان السابق .

تحليل البيانات :

تم جمع البيانات المتعلقة بكافة الأطفال المشمولين بالدراسة وتحليلها باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS v.22) ، واستخدمنا اختبار Independent Samples t test عند مقارنة متوسط قيم Ca ، P ، ALP ، 25 - هيدروكسي فيتامين د ، BMD ، BMC ، Z.score بين المجموعتين ، وقارنا النتائج (القيم الإحصائية) بالقيمة / 0,05 / ، ويعد الفرق بين القيم مهمًا إحصائيًا إذا كانت القيمة الاحتمالية P-value < 0,05 .

نتائج الدراسة العملية :

بلغ متوسط قيم الكالسيوم في المجموعة الأولى (غير المعالجين بالحمية) 8,5 (± 1) ملغ / دل ، في حين بلغ متوسط قيم الكالسيوم في المجموعة الثانية (المعالجون بالحمية مدة سنة) 9,1 (± 0,64) ملغ / دل . وبمقارنة المتوسط بين المجموعتين ومن خلال قيمة احتمالية قدرها (P-value = 0,024) وهي أصغر من القيمة المعنوية / 0,05 / تبين أنه يوجد فرق مهم إحصائيًا بينهما فيما يخص قيم كالسيوم المصل . الجدول رقم (4)

Ca	غير المعالجين بالحمية	المعالجون بالحمية منذ سنة
متوسط	8.57	9.08
انحراف معياري	1.01	0.64
MIN	5.9	8
MAX	10.4	10

جدول رقم (4) : يبين معايير إحصائية لقيم الكالسيوم

نلاحظ أن متوسط قيم الكالسيوم لدى المرضى المعالجين أعلى منه لدى المرضى غير المعالجين المشخصين حديثًا .

بلغ متوسط قيم الفوسفات في المجموعة الأولى 4,42 (± 0,64) ملغ / دل ، في حين بلغ متوسط قيم الفوسفات في المجموعة الثانية 4,62 (± 0,45) ملغ / دل . وبمقارنة المتوسط بين المجموعتين ومن خلال قيمة احتمالية قدرها (P-value = 0,715) وهي أكبر من القيمة المعنوية / 0,05 / تبين أنه لا يوجد فرق مهم إحصائيًا بينهما فيما يخص قيم فوسفات المصل . الجدول رقم (5)

P	غير المعالجين بالحمية	المعالجون بالحمية منذ سنة
متوسط	4.42	4.62
انحراف معياري	0.64	0.45
MIN	2.8	4
MAX	5.4	5.40

جدول رقم (5) : يبين معايير إحصائية لقيم الفوسفات

نلاحظ أن متوسط القيم في المجموعة الأولى أقل منه في المجموعة الثانية ، لكن هذا الفرق لم يكن مهمًا من الناحية الإحصائية .

بلغ متوسط قيم الفوسفتاز القلوية AlP في المجموعة الأولى 585,2 (± 471,9) وحدة / ل ، وبلغ نظيره في المجموعة الثانية 387,5 (± 168,7) وحدة / ل . وبمقارنة المتوسط بين المجموعتين ومن خلال قيمة احتمالية قدرها (P-value = 0,629) تبين أنه لا يوجد فرق مهم إحصائيًا بينهما فيما يخص قيم الفوسفتاز القلوية في المصل . الجدول رقم (6)

ALP	غير المعالجين بالحمية	المعالجون بالحمية منذ سنة
متوسط	585.2	378.5
انحراف معياري	471.9	168.7
MIN	187	169
MAX	2309	611

جدول رقم (6) : يبين معايير إحصائية لقيم الفوسفتاز القلوية

إن متوسط قيم ALP في المجموعة الأولى أعلى منه في المجموعة الثانية بفارق لم يكن مهمًا من الناحية الإحصائية .

بلغ متوسط قيم 25 - هيدروكسي فيتامين د لدى أطفال المجموعة الأولى 15,09 (± 8,52) نغ / مل ، في حين بلغ نظيره لدى أطفال المجموعة الثانية 27,34 (± 13,02) نغ / مل وبمقارنة المتوسط بين المجموعتين ومن خلال قيمة احتمالية قدرها (P-value = 0,047) تبين وجود فرق مهم إحصائيًا بينهما فيما يخص قيم 25 - هيدروكسي فيتامين د في المصل . الجدول رقم (7) .

25.هيدروكسي فيتامين د	غير المعالجين بالحمية	المعالجون بالحمية منذ سنة
متوسط	15.09	27.34
انحراف معياري	8.52	13.02
MIN	1.8	8
MAX	33	49.5

جدول رقم (7) : يبين معايير إحصائية لقيم 25 - هيدروكسي فيتامين د

نجد في الجدول رقم (7) أن متوسط قيم 25 - هيدروكسي فيتامين د في المجموعة الثانية أعلى من نظيره في المجموعة الأولى بفارق مهم إحصائيًا .

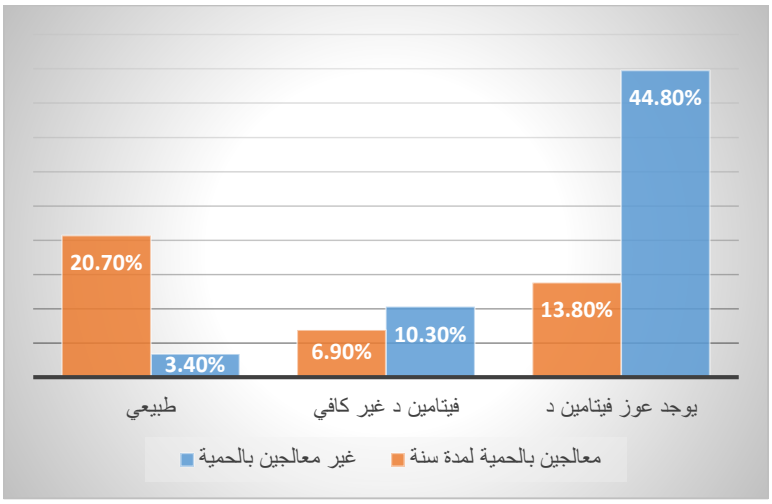
لوحظ وجود عوز فيتامين د (أقل من 20 نغ / مل) لدى 13 / 17 مريضًا من المجموعة الأولى (44,8%) مقابل 4 / 12 مرضى من المجموعة الثانية (13,8%) ، بينما كان تركيز فيتامين د غير كافٍ (من 20 إلى 30 نغ / مل) لدى 3 / 17 من أطفال المجموعة الأولى (10,3%) مقابل 2 / 12 من أطفال المجموعة الثانية (6,9%) ، ووجد تركيز طبيعي (> 30 نغ / مل) لدى طفل / 17 من المجموعة الأولى (3,4%) مقابل 6 / 12 من المجموعة الثانية (20,7%) . الجدول رقم (8)

	غير المعالجين بالحمية	المعالجون بالحمية لمدة سنة
يوجد عوز فيتامين د	13 (44.8%)	4 (13.8%)
فيتامين د غير كاف	3 (10.3%)	2 (6.9%)
طبيعي	1 (3.4%)	6 (20.7%)

جدول رقم (8) : يبين توزع فئات فيتامين د

نلاحظ من خلال الجدول السابق أن عوز فيتامين د أشيع عند أطفال المجموعة الأولى غير المعالجين بالحمية ، في حين أن التركيز الطبيعي من فيتامين د أشيع عند أطفال المجموعة الثانية المعالجين بالحمية . الشكل رقم (4)

الشكل رقم (4) : يقارن حالة فيتامين د بين المجموعتين



بلغ متوسط قيم كثافة التمعدن العظمي BMD في المجموعة الأولى 0,36 (± 0,14) غرام / سم² ، في حين بلغ نظيره في المجموعة الثانية 0,41 (± 0,07) غرام / سم² . بمقارنة المتوسط بين المجموعتين ومن خلال قيمة احتمالية قدرها (P-value = 0,217) تبين أنه لا يوجد فرق مهم إحصائيًا بينهما فيما يخص قيم BMD . الجدول رقم (9)

BMD	غير المعالجين بالحمية	المعالجون بالحمية منذ سنة
متوسط	0.36	0.41
انحراف معياري	0.14	0.07
MIN	0,094	0.295
MAX	0.551	0.559

جدول رقم (9) : يبين معايير إحصائية لقيم BMD

نلاحظ أن متوسط قيم كثافة التمعدن العظمي لدى أطفال المجموعة الثانية أعلى منه لدى أطفال المجموعة الأولى ، لكن الفرق لم يكن مهمًا إحصائيًا .

بلغ متوسط قيم المحتوى المعدني للعظم BMC في المجموعة الأولى 11,81 (± 5,78) غرام في حين بلغ متوسط قيم BMC في المجموعة الثانية 13,79 (± 5,67) غرام . بمقارنة المتوسط بين المجموعتين ومن خلال قيمة احتمالية قدرها (P-value = 0,213) تبين أنه لا يوجد فرق مهم إحصائيًا بينهما فيما يخص قيم BMC . الجدول رقم (10)

BMC	غير المعالجين بالحمية	المعالجون بالحمية لمدة سنة
متوسط	11.81	13.79
انحراف معياري	5.78	5.67
MIN	0.07	8.96
MAX	22.65	25.22

جدول رقم (10) : يبين معايير إحصائية لقيم BMC

كذلك الأمر نجد هنا أن متوسط قيم BMC في المجموعة الثانية أعلى من نظيره في المجموعة الأولى دون وجود فرق مهم من الناحية الإحصائية بينهما .

بلغ متوسط قيم Z.score في المجموعة الأولى - 2,93 (± 1,77) ، في حين بلغ متوسط قيم Z.score في المجموعة الثانية - 2,17 (± 1,2) . بمقارنة المتوسط بين المجموعتين ومن خلال قيمة احتمالية قدرها (P-value = 0,209) تبين أنه لا يوجد فرق مهم إحصائيًا بينهما فيما يخص قيم Z.score . الجدول رقم (11)

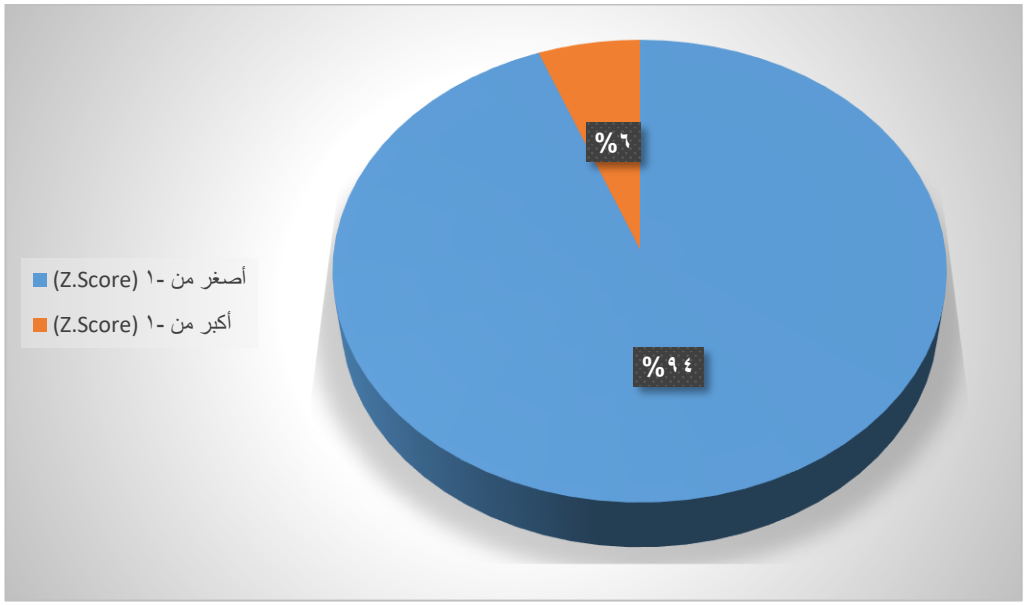
Z.Score	غير المعالجين بالحمية	المعالجون بالحمية لمدة سنة
متوسط	2.93–	2.17–
انحراف معياري	1.77	1.20
MIN	7.3–	3.3–
MAX	1.2	1.3

جدول رقم (11) : يبين معايير إحصائية لقيم Z.score

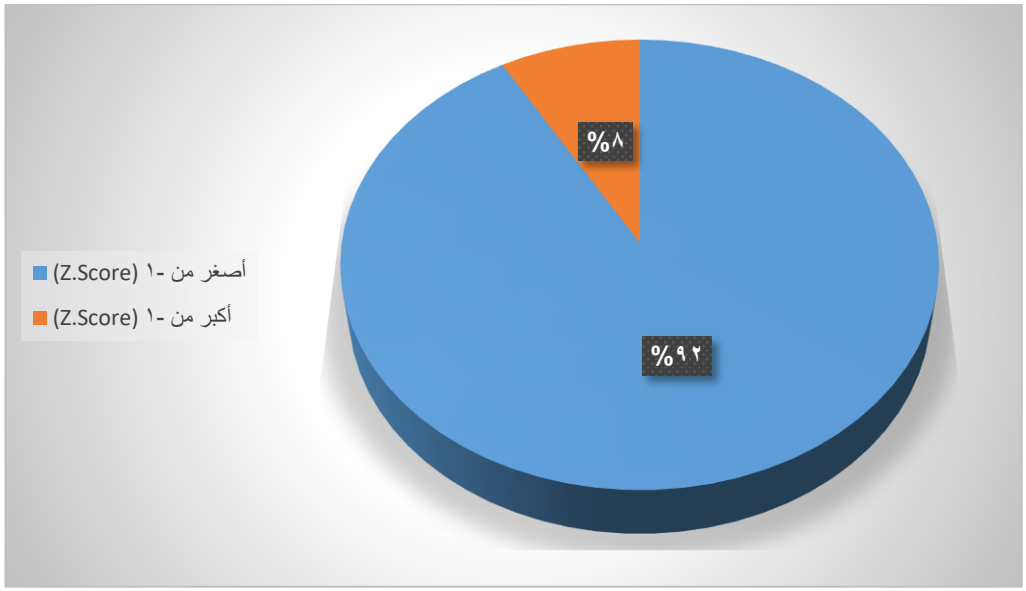
نلاحظ أن متوسط قيم Z.score أعلى في المجموعة الثانية منه في المجموعة الأولى دون وجود فرق مهم إحصائيًا بينهما .

لوحظ وجود قلة عظم (Z.score أقل من - 1) لدى 16 / 17 مريضًا من المجموعة الأولى (94%) ، مقابل 11 / 12 مريضًا من المجموعة الثانية (91,6%) . الشكلين (5) و (6) بينما كانت قيم Z.score أقل من - 2,5 (كثافة عظمية ناقصة نسبة للعمر الزمني) لدى 11 / 17 مريضًا من المجموعة الأولى (64,7%) ، مقابل 5 / 12 مرضى من المجموعة الثانية (41,6%) . الشكلين (7) و (8)

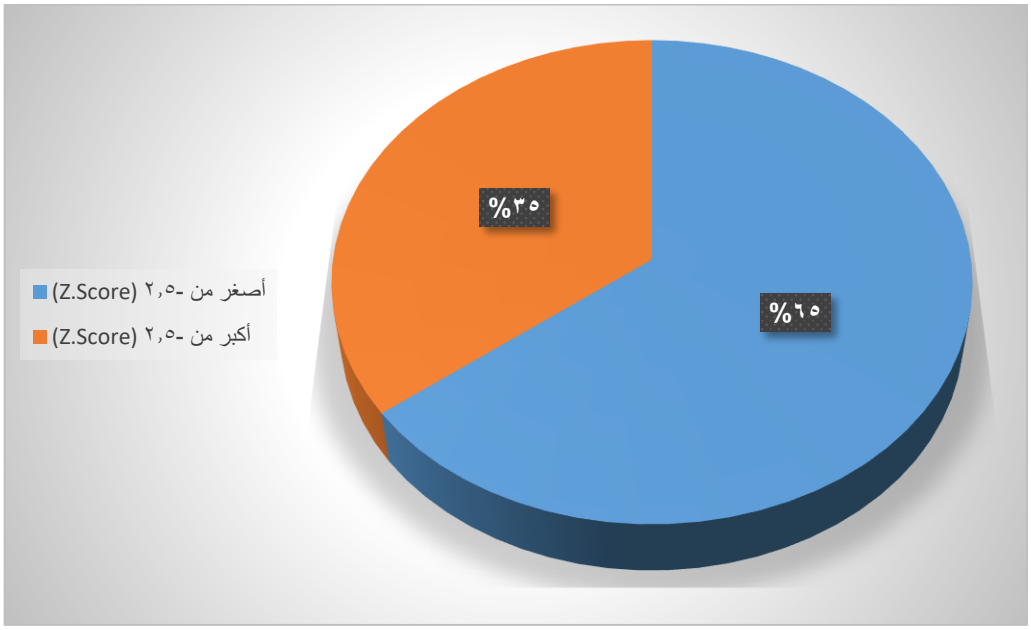
الشكل رقم (5) : يوضح نسبة مرضى المجموعة الأولى الذين لديهم Z.score < - 1



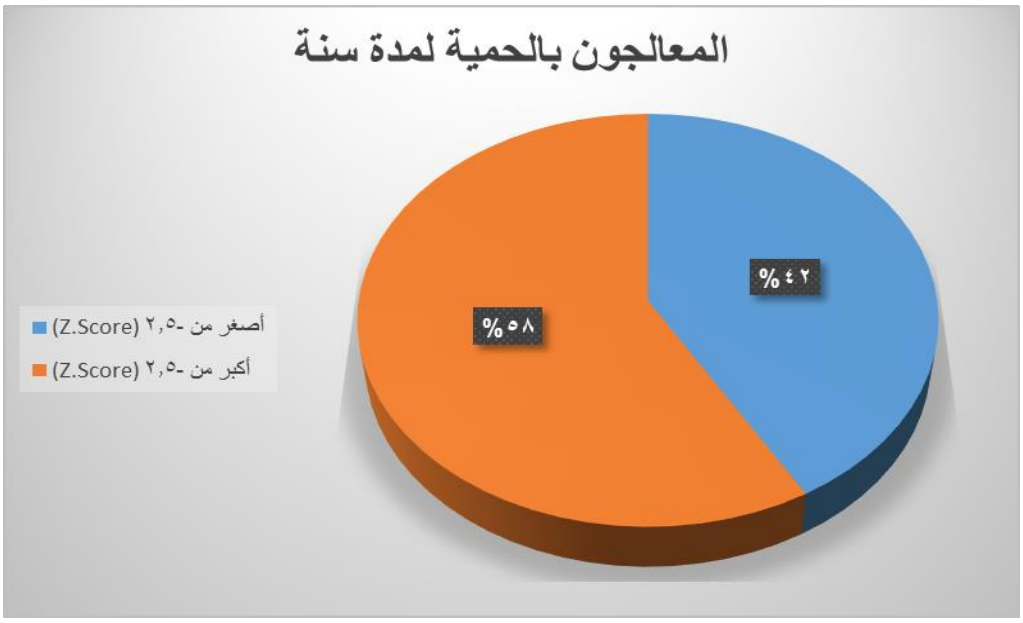
الشكل رقم (6) : يوضح نسبة مرضى المجموعة الثانية الذين لديهم Z.score < - 1



الشكل رقم (7) : يوضح نسبة مرضى المجموعة الأولى الذين لديهم Z.score < - 2,5



الشكل رقم (8) : يوضح نسبة مرضى المجموعة الثانية الذين لديهم Z.score < - 2,5

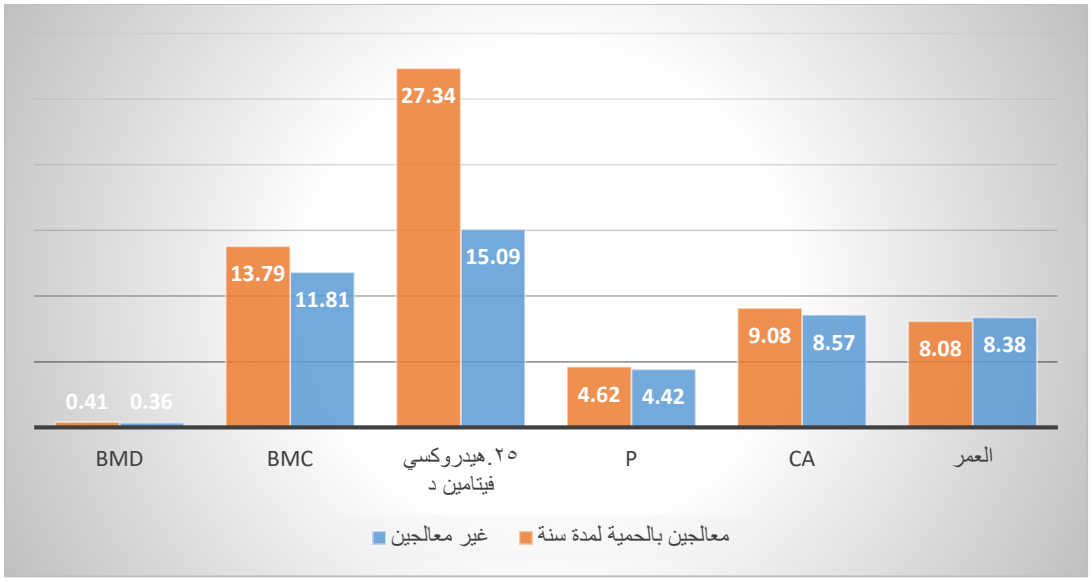


المقارنات بين غير المعالجين بالحمية والمعالجين بالحمية منذ سنة :

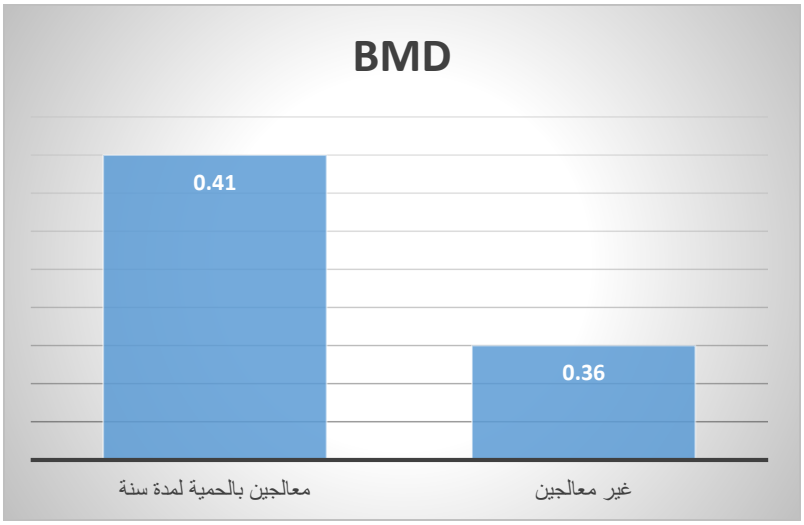
	غير المعالجين بالحمية	المعالجون بالحمية منذ سنة	P-Value
العمر	8.36	8.05	0.607
CA	8.57	9.08	0.024
P	4.42	4.62	0.715
ALP	585.2	378.5	0.629
25.هيدروكسي فيتامين د	15.09	27.34	0.047
BMD	0.36	0.41	0.217
BMC	11.81	13.79	0.213
Z.Score	2.93-	2.17-	0.209

جدول رقم (12) : يقارن بين غير المعالجين بالحمية والمعالجين منذ سنة بالنسبة للمعايير داخل الدراسة

الشكل رقم (9) : يقارن بين غير المعالجين بالحمية والمعالجين منذ سنة قياسًا للمعايير داخل الدراسة



الشكل رقم (10) : يقارن كثافة التمعدن العظمي بين غير المعالجين بالحمية والمعالجين منذ سنة



مناقشة النتائج ودراسات المقارنة:

في دراستنا كانت نسبة الإناث المصابات بالداء الزلاقي في إجمالي عينة الدراسة أعلى من نسبة الذكور المصابين (20 أنثى بنسبة مئوية 69% مقابل 9 ذكور بنسبة مئوية 31%) . الشكل (2) . بلغت نسبة الذكور إلى الإناث : 2,2:1

بلغ متوسط عمر أفراد المجموعة الأولى 8 سنوات وخمسة أشهر بانحراف معياري قدره 4 سنوات ، في حين بلغ متوسط عمر أفراد المجموعة الثانية 8 سنوات وشهر بانحراف معياري قدره سنتان .

بلغ متوسط قيم كالسيوم المصل عند أفراد المجموعة الأولى 8,5 ملغ / دل ، أي على الحد الأدنى للمجال الطبيعي (8,5 - 10 ملغ / دل) ، في حين بلغ متوسط القيم عند أفراد المجموعة الثانية 9,1 ملغ / دل ، أي ضمن المجال الطبيعي . بالمقارنة تبين وجود فرق معنوي مهم من الناحية الإحصائية بين المجموعتين (P-value = 0,024) . الجدول رقم (12) . يفسر هذا التحسن بالدرجة الأولى بتراجع سوء الامتصاص المعوي بعد بدء الحمية ، وقد يعزى أيضًا لزيادة الوارد الغذائي من الكالسيوم وإعطاء المستحضرات الحاوية على الكالسيوم متممات غذائية .

بلغ متوسط قيم فوسفات المصل عند أفراد المجموعة الأولى 4,42 ملغ / دل ، أي ضمن المجال الطبيعي (4,5 - 5,5 ملغ / دل) ، بينما بلغ متوسط القيم عند أفراد المجموعة الثانية 4,62 ملغ/ دل وهو أيضًا ضمن المجال الطبيعي . ورغم كون متوسط القيم عند المرضى المعالجين أعلى منه عند غير المعالجين إلا أن هذا الفارق لم يكن ذا أهمية إحصائية : (P-value = 0,715) . الجدول رقم (12)

بلغ متوسط قيم الفوسفتاز القلوية عند أفراد المجموعة الأولى 585,2 وحدة / ل ، وهو ضمن المجال الطبيعي (250 - 1000 وحدة / ل) ، بينما بلغ متوسط القيم عند أفراد المجموعة

الثانية 378,5 وحدة / ل ، وهو أيضًا ضمن المجال الطبيعي . ورغم كون متوسط القيم عند المرضى المعالجين أقل منه عند غير المعالجين إلا أن هذا الفرق لم يكن ذا أهيمة إحصائية :

(P-value = 0,629) . الجدول رقم (12)

بلغ متوسط قيم 25 - هيدروكسي فيتامين د عند أطفال المجموعة الأولى 15,09 نغ / مل (عوز) ، في حين بلغ نظيره عند أطفال المجموعة الثانية 27,34 نغ / مل (غير كافٍ) وبالمقارنة بين المجموعتين تبين وجود فرق معنوي مهم من الناحية الإحصائية (P-value = 0,047) . الجدول رقم (12) . يفسر هذا الفرق - كما هو الحال بالنسبة للكالسيوم - بتراجع سوء الامتصاص المعوي بعد بدء الحمية ، وقد يعزى أيضًا لزيادة الوارد الغذائي من فيتامين د ولتدبير عوز فيتامين د بالمستحضرات الحاوية عليه .

لوحظ وجود عوز فيتامين د لدى 44,8% من أطفال المجموعة الأولى مقابل 13,8% من أطفال المجموعة الثانية ، أما التركيز الطبيعي من 25 - هيدروكسي فيتامين د فقد وجدت عند 3,4% من أطفال المجموعة الأولى مقابل 20,7% من أطفال المجموعة الثانية . الشكل (4)

نلاحظ أن عوز فيتامين د أشيع عند المرضى غير المعالجين بعكس القيم الطبيعية التي شوهدت بنسبة أعلى عند المرضى المعالجين .

بلغ متوسط قيم كثافة التمعدن العظمي BMD والمحتوى المعدني للعظم BMC وكذلك Z.score في المجموعة الثانية قيمًا أعلى من نظيرتها في المجموعة الأولى إلا أن الفرق لم يكن مهمًا من الناحية الإحصائية (P-value = 0,217 - 0,213 - 0,209 بالترتيب) . الجدول رقم (12) ولذا فإن مدة سنة لا تعد كافية من أجل الحصول على تحسن مهم في قيم الكثافة العظمية حسب دراستنا وقد يتطلب الأمر وقتًا أطول .

في دراسة قام بها Umut S. Kavak وزملاؤه (1) أجريت على مجموعتين من أطفال الداء الزلاقي : ضمت المجموعة الأولى 34 طفلًا شخص لهم حديثًا الداء الزلاقي (غير موضوعين على الحمية بعد) ، في حين ضمت المجموعة الثانية 28 طفلًا شخص لهم الداء الزلاقي منذ سنة وهم ملتزمون بالحمية الخالية من الغلوتين . تم قياس BMC و BMD بمستوى الفقرات القطنية (ق1 - ق4) بوساطة DEXA scan . كما تمت معايرة القيم المصلية للكالسيوم والفوسفات والفوسفتاز القلوية و25 - هيدروكسي فيتامين د لدى المرضى جميعهم .

كانت النتائج كالآتي :

	Untreated patients	Treated patients
Age (year)	7.6 ± 4.7	7.9 ± 4.7
BMD (g/cm^2)	0.447 ± 0.144	0.520 ± 0.112
BMC (g)	14.80 ± 9.69	18.89 ± 10.79

Parameters	Untreated patients	Treated patients
Calcium (mg/dL)	9.4 ± 0.7	9.9 ± 0.6*
Phosphate (mg/dL)	4.8 ± 0.9	4.9 ± 0.7
ALP (IU/L)	488.56 ± 146.92	564.64 ± 159.57
iPTH (pg/mL)	66.69 ± 37.92	45.16 ± 24.02*
25-OH-D3 (ng/mL)	30.10 ± 15.90	31.95 ± 16.03

لوحظ وجود فرق مهم بين المجموعتين فيما يخص قيم BMD و BMC (P = 0,015 ، P = 0,011 بالترتيب) ، وهذا عكس نتيجة دراستنا ، حيث لم يكن الفرق مهمًا فيها بين المجموعتين (P = 0,217 ، 0,213 بالترتيب) .

لوحظ وجود فرق مهم بين المجموعتين فيما يخص قيم الكالسيوم (P = 0,003) كما هو الحال في دراستنا حيث كان الفرق مهمًا .

لم تلاحظ فروق مهمة فيما يخص قيم الفوسفات والفوسفتاز القلوية كما هو الحال في دراستنا .

لم يلاحظ وجود فرق مهم إحصائيًا بين المجموعتين فيما يخص قيم 25 - هيدروكسي فيتامين د عكس ما توصلنا إليه في دراستنا .

الجدول رقم (13) يقارن نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Kavak :

	دراسة Kavak			دراستنا		
P value	المعالجون	غير المعالجين	P value	المعالجون	غير المعالجين	
	28	34		12	17	عدد المرضى
	7,9	7,6		8,08	8,38	العمر (سنة)
0,003	9,9	9,4	0,024	9,08	8,57	Ca (ملغ / دل)
0.05<	4,9	4,8	0.05<	4,62	4,42	P (ملغ / دل)
0.05<	564,64	488,56	0.05<	378,5	585,2	ALP (وحدة / ل)
0.05<	31,95	30,10	0,047	27,34	15,09	25 - OH فيتامين د (نغ / مل)
0,015	0,520	0,447	0,217	0,41	0,36	BMD (غ / سم2)
0,011	18,89	14,80	0,213	13,79	11,81	BMC (غرام)

جدول رقم (13) : يقارن نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Kavak

في دراسة أخرى أجريت في تركيا على 16 طفلًا شخص لهم حديثًا الداء الزلاقي (غير موضوعين على الحمية بعد) و 82 طفلًا طبيعيًا (شاهد) . تم في هذه الدراسة معايرة Ca ، P ، ALP ، i PTH ، وقياس الكثافة العظمية عند مجموعة الأطفال الأصحاء وعند المرضى قبل البدء بالغذاء الخالي من الغلوتين وبعد سنة من البدء به . (8) كانت النتائج على الشكل الآتي :

قبل بدء الحمية : كانت قيم Z.score < - 1 لدى 10 أطفال أي 62,5% من المرضى (مقابل 94% في دراستنا) ، في حين كانت قيم Z.score < - 2,5 لدى 50% من المرضى (مقابل 65% في دراستنا) . الجدول رقم (14)

بعد سنة من الحمية لوحظ حدوث تحسن ملحوظ في قيم BMD ، BMC وz.score مع وجود فرق مهم إحصائيًا مقارنة بالقيم عند بدء الدراسة ، أما في دراستنا لم يكن الفرق مهمًا إحصائيًا . الجدول رقم (15)

	Baseline	1 Year	Significance *P* Value
BMD (g/cm^2)	0.51 ± 0.11	0.56 ± 0.09	.041
BMC (g/cm)	13.66 ± 6.39	15.57 ± 4.82	.006
zscore	−1.55 ± 1.36	−0.38 ± 1.19	.028

بعد سنة من بدء الحمية عند المرضى ازداد متوسط قيم الكالسيوم ، لكن هذا الارتفاع لم يكن ذا أهمية (أما في دراستنا فقد كان الفرق مهمًا إحصائيًا) .

	دراستنا	الدراسة التركية
Z.score < - 1 عند المرضى المشخصين حديثًا	**% 94**	**% 62,5**
Z.score < - 2,5 عند المرضى المشخصين حديثًا	**% 65**	**% 50**

جدول رقم (14) : يبين نسب المرضى غير المعالجين الذين لديهم قيم Z.score < - 1 و - 2,5 على التوالي في كل من دراستنا والدراسة التركية .

	دراستنا			الدراسة التركية		
	غير المعالجين	المعالجون	P value	غير المعالجين	بعد سنة من الحمية	P Value
BMD	0,36	0,41	0,217	0,51	0,56	0,041
BMC	11,81	13,79	0,213	13,66	15,57	0,006
Zscore	2,93 -	2,17 -	0,209	1,55 -	0,38 -	0,028

جدول رقم (15) : يقارن نتائج قياس الكثافة العظمية بين دراستنا والدراسة التركية

في دراسة مستقبلية قام بها Stefano Pantaleoni وزملاؤه ، أجريت على 169 بالغًا شخص لهم حديثًا الداء الزلاقي ، أجري لهم قياس كثافة عظمية في منطقة العمود القطني قبل البدء بالحمية ، كانت قيم T-score < - 1 لدى 58% منهم (مقابل 94% عند الأطفال في دراستنا) . بعد سنة من بدء الحمية لوحظ حدوث تحسن مهم في قيم T.score (P = 0,015) . (13)

وعلى العكس ، في دراسات عالمية أخرى أجريت عند البالغين لم تكن الحمية لمدة سنة كافية لإحداث تحسن مهم في قيم الكثافة العظمية . (14 ، 15)

في دراسة أخرى قام بها Scotta وزملاؤه على مجموعة من أطفال الداء الزلاقي تضم 66 طفلًا وجدوا أن قيم BMD و BMC كانت منخفضة فقط عند المرضى الذين كانوا على الحمية مدة أقل من سنة . (16)

أما More وزملاؤه فقد قاموا بإجراء دراسة على مجموعتين من أطفال الداء الزلاقي (25 طفلًا و 30 طفلًا) ، تم في هذه الدراسة متابعة قيم BMD في العمود القطني حيث وصلت هذه القيم للحدود الطبيعية بالالتزام المديد بالغذاء الخالي من الغلوتين وحده . (11)

ولذا فإن مدة سنة حسب عدد من هذه الدراسات كانت كافية لإحداث تحسن مهم في قيم الكثافة العظمية ، إلا أن بعض المرضى لم تتحسن القيم لديهم في خلال هذه المدة .

توصيات الدراسة :

- إن نقص كثافة التمعدن العظمي اختلاط شائع للداء الزلاقي غير المعالج يصادف في كل الأعمار، وقد لا نجد له في كثير من الأحيان دلائل سريرية أو مخبرية لذا يجب التفكير به دومًا عند مقاربة أي طفل مصاب بالداء الزلاقي ، ويتم الكشف عن ذلك من خلال قياس كثافة التمعدن العظمي .
- إن مقياس امتصاص الأشعة السينية ثنائي البواعث هو الوسيلة الأفضل المعتمدة حاليًا لتشخيص نقص كثافة التمعدن العظمي عند الأطفال (وسيلة غير باضعة ، التعرض لقدر ضئيل من الأشعة ، تكلفة أقل) .
- نوصي بإجراء DEXA scan لكل مرضى الزلاقي المشخصين حديثًا قبل بدء الغذاء الخالي من الغلوتين من أجل أخذ قيمة قاعدية ومعرفة مقدار التحسن مستقبلًا .
- توعية المرضى بخاصة اللاعرضيون منهم بأهمية الالتزام الصارم بالغذاء الخالي من الغلوتين مدى الحياة ، وشرح مخاطر عدم الالتزام بالحمية على حالة العظم .
- ضرورة وجود اختصاصي تغذية لتقديم الإرشادات التغذوية الكميّة والنوعيّة لذوي المرضى حول الأطعمة الغنية بالكالسيوم ومتابعة المرضى بشكل دوري .
- نوصي بمعايرة الكالسيوم المصلي و 25 - هيدروكسي فيتامين د للمرضى المشخصين حديثًا وتزويد المرضى بالكالسيوم و فيتامين د في حال كان ذلك ضروريًا .
- إن مدة سنة حسب دراستنا لم تكن كافية للحصول على تحسن مهم في قيم الكثافة العظمية لذا يوصى بالمتابعة اللاحقة لهؤلاء المرضى .
- إن التكلفة المادية للتحاليل المجراة لم تسمح بإدخال عدد أكبر من المرضى في الدراسة لذا نوصي بإيجاد مراكز خاصة لمرضى الزلاقي تتكفل بإجراء مثل هذه التحاليل بالإضافة للكثافة العظمية بأقل تكلفة ممكنة على ذوي المرضي .
- نحن نفتقر للدراسات المستقبلية ذات المتابعة طويلة الأمد ، وليس لدينا أدلة كافية في أن الكتلة العظمية المثالية سوف يتم الوصول إليها عند مرضى الزلاقي ، لذا نوصي بإجراء دراسة مستقبلية تشمل عددًا أكبر من مرضى الزلاقي يتابع فيها هؤلاء المرضى بهدف الإجابة عن السؤال : هل نقص كثافة التمعدن العظمي اضطراب عكوس عند مرضى الداء الزلاقي ؟ وما المدة الزمنية اللازمة للحصول على تحسن مهم في قيم الكثافة العظمية وصولًا للقيم الطبيعية ؟

Referances :

1) Umut S. Kavak, Aysel Yuce, Nurten Kocak, et al**. Bone Mineral Density in Children With Untreated and Treated Celiac Disease**. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutriton 37:434-436 Octobar 2003 Lippincott Williams and Wilkins, Inc., Philadelphia.

2) David Branski , Riccardo Tronocone , Alessio Fasano . Celiac Disease (Gluten-Sensitive Enteropathy) . Disorders of Malabsorption **. Nelson Textbook of Pediatrics** . Edition 2 . Elsevier . USA 2016 . Chapter338. 1835-1837 .

3) Markku Maki , MD , PhD . Celiac Disease . Immune Enteropathies . **Walkers 5 . Pediatric Gastrointestinal Disease** . Volume 1 . BC Decker Inc . Hamilton , Ontario . 2008 . Section3 . 319-328 .

4) Riccad Troncone , Salvatore Auricchio . Celiac Disease . **Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease** . Elsevier , Pheladelphia , 2016. Chapter34 . 395-404 .

5) Russell W.Chesney . Bone Structure . Growth and Hormonal Regulation . Metablic Bone Disease **. Nelson Textbook of Pediatrics** . Elsevier USA 2016 . Chapter703. 3390-3391.

6) Lawrence G.Raisz , Barbara E.Kream , Joseph A.Lorenzo . Metabolic bone disease**. Williams Textbook of Endocrinology** 10th ed. Copright 2003 Elsevier . Chapter 27 .

7) Horacio Plotkin , Fima Lifshitz . Rickets and Osteoporosis . **Pediatric Endocrnology** . Fifth Edition . Volume 2 . Informa Healtcare USA , NewYork 2007. Section 4 . 531,534,540,545 .

8) Ayhan Gazi Kalayci , Ayhan Kansu , Nurten Girgin et al **. Bone Mineral Density and Importance of Gluten-Free Diet in Patients With Celiac Disease in Childhood** . Pediatrics 2001 ; 108 ;e89 .

9) Vanessa D Capriles , Ligia A Martini and Jose Alfredo G Areas**. Metabolic Osteopathy in celiac disease : importance of gluten-free die**t . Nutrition Reviews 2009 VOL.67(10): 599-606 .

10) Catherine M. Phan , MD and Giuseppe Guglielmi, MD . **Metabolic Bone Disease in Patients with Malabsorption .** Seminars in Muscuoskeletal Radiology 2016;20: 369-375 .

11) M.-L. Bianchi . M. T. Bradella . **Bone in celiac diseae** . Osteoporos Int (2008)19: 17055-1716 .

12) Sdepanian VL, Carvalho CNDM, Morais MDB , Colugnati FAB, e al . **Bone Mineral Density of the Lumbar Spine in Children and Adolescent with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet** in Sau Paulo, Brazil,. J Pediatr Gastroenterol Nuttr. 2003;37:571-576 .

13) Stefano Pantaleoni, Massimo Luchino, Alessandro Adriani, et al. **Bone Mineral Density at Diagnosis of Celiac Disease and after 1 Year of Gluten-Free Diet** . The Scientific World Journal. Volume 2014,Article ID 173082, 6pages.

14) Gonzalez D, Mazure R, Mautalen C, et al. **Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease**. Bone. 1995;16:231–234

15) Caraceni MP, Molteni N, Bardella MT, Ortolani S, Nogara A, Bianchi PA. **Bone and mineral metabolism in adult celiac disease**. Am J Gastroenterol. 1988;83:274–277

16) E M Scott , I Gaywood , B B Scott for the British Society of Gastroenterology **. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowl disease** . Gut 2000;46 (Supp1 I) : i1-i

Abbreviations :

Human leukocyte antigen	HLA
Major histocompatibility complex	MHC
Intraepithelial lymphocytes	IELs
Transglutaminas	TG
Endomysial antibody	EMA
Deamidated gliadin peptides	DGP
Immunoglobulin A	IgA
Parathyroid hormone	PTH
Fibroblast growth factor 23	FGF 23
Vitamin D binding protein	DBP
Dual energy x-ray absortiometry	DEXA
Receptor activator nuclear factor Kb ligand	RANKL
Receptor activator nuclear factor Kb	RANK
Osteoprotegerin	OPG
Bone mineral density	BMD
Bone mineral content	BMC
Calicum	Ca
Phosphorus	P
Alkaline phosphate	ALP