الجمهوريّة العربيّة السوريّة

وزارة التّعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كليّة الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

العلاقة بين مستويات حمض البول والكثافة العظمية لدى المراجعين لمشافي جامعة دمشق

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في اختصاص الأمراض الباطنة العامة

إعداد طالب الدراسات العليا

حسان حبيب حسن

بإشراف

الأستاذة الدكتورة

ميسون قدسي

1444 هـ 2023 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللَّجنة

تصريحٌ خطيٌّ

أنا الموقّعُ أدناهُ أصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1- أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشاركِ مع جامعةِ دمشق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّاً أو مضموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

2- أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصولِ على شهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

في ختام هذا الطريق الطويل لا يسعني إلا أن أهدي هذا العمل المتواضع الى قسم الباطنة العامة ومشرفيها، الذين ما توانوا ولو للحظة عن تقديم يد العون.. كل العون حتى اكتمل

لمن قدمت لي خلاصة خبرتها وعلمها، وذللت صعوبات هذا الطريق بعطائها وصبرها وتفانيها ولطفها... الأستاذة ميسون قدسي

لمن أسند اسمي على اسمه كما أسند رأسي على كتفه فلا يتعب ولا يميل، لمن تغضن وجهه وكفاه ليهدينا الأيام والنجاحات... والدي

إلى من ثبتت يدي عندما خطت أحرفها الأولى وثبتت قلبي بدعواتها وقربها، إلى حبيبتي الأولى وقرّة عيني وملاذي كلما ضاقت بي الحياة... والدتي

إلى رفاق أيامي وسعادتي، إلى عزوتي وسندي إلى من شدَّ الله عضدي بهم، إلى

... إخوتي محمود وحنان

لعائلتي الغالية التي لطالما حفتني بدعواتها وحبها وقربها، إلى الأعمدة الثابتة ورزقي الجميل

لمن نلاقهم شتاتاً ونعود مجبورين، لمن نميل باتجاههم حتى يتزن عالمنا... لأصدقائي

لكل من قدم يد العون فما بخل بخبرة أو معلومة أو مساعدة حتى اكتمل هذا العمل

لكل دعوةٍ مُجِبَةٍ ولكل من ترك أثراً جميلاً أو ذكرى طيبة

فهرس المحتويات (Table of Contents)

قائمة الجداول
قائمةُ الأشكال والرسوم البيانية
قائمة الاختصارات
الملخَّص
الباب الأوَّل: القسمُ التمهيدي
الباب الثاني: القسمُ النظري
الفصلُ الأوَّل: هشاشة العظام
أولاً: تعريف ووبائيات
ثانياً: بيولوجيا الهيكل العظمي
ثالثاً: التمايز والتنظيم
رابعاً: تصنيف هشاشة العظام
خامساً: الفيزيولوجيا المرضية
سادساً: الحالات التي تسبب هشاشة العظام الثانوية
سابعاً: تشخيص هشاشة العظام
ثامناً: FRAX Score مشعر خطورة كسور الهشاشة العظمية الأكثر أهمية
تاسعاً: علاج هشاشة العظام
الفصلُ الثاني: حمض البول
أولاً: تعريف
ثانياً: فيزيولوجيا حمض البول
ثالثاً: الفيزيولوجيا المرضية لحمض البول
رابعاً: المسببات
خامساً: التقييم المخبري
سادساً: الأمراض المرتبطة بفرط حمض بول الدم
سابعاً: علاج فرط حمض بول الدم
الفصل الثالث: حمض البول ودوره في العظام
الباب الثالث: القسمُ العملي
الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ
أهداف البحث

مناهج البحث وأدواته
تحليل البيانات
الموافقة المستنيرة
الاستمارة البحثية
الفصلُ الثاني: نتائجُ البحث
الجزء الأول: التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة
الجزء الثاني: التحليل الاستدلالي
1- ارتباط المتغيرات مع متغير تعريف الهشاشة العظمية
2- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score Total Lumbar
3- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score L1
4- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score L2
5- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score L3
6- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score L4
7- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score neck
8- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score total neck
9- علاقة التدخين مع متغير تعريف الهشاشة العظمية
10- علاقة متغير تعريف الهشاشة العظمية مع النشاط الفيزيائي (المشي)
11- دراسة الفروق في قيم حمض البول بين مجموعات الكثافة العظمية حسب التعريف
12- دراسة الفروق في قيم Z-score للفقرات القطنية بين مجموعات مشعر FRAX الثلاثة
13- دراسة الفروق في قيم BMI بين مجموعات الكثافة العظمية الثلاثة
14- دراسة الفروق في قيم فيتامين د بين مجموعات الكثافة العظمية الثلاثة
15- الانحراف الخطي Linear regression بين متغير تعريف الهشاشة العظمية وباقي المتغيرات الكمية
الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية
الفصلُ الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات
المراجع
Abstract

قائمة الجداول List of Tables

رقم الجدول	محـــــتوى الجـــدول	رقم الصفحة
1	القيم الإحصائية الوصفية للمتغيرات الكمية	54
2	توزع مجموعات الكثافة العظمية بين الجنسين	55
3	توزع مجموعات الكثافة العظمية على مجموعات BMI	55
4	توزع فئات مشعر FRAX على فئات الكثافة العظمية	57
5	علاقة التدخين مع تعريف الهشاشة العظمية	64
6	علاقة تعريف الهشاشة العظمية مع النشاط الفيزيائي	64
7	توصيف One Way Anova لمقارنة فرق المتوسطات لقيم حمض البول بين مجموعات الكثافة العظمية	65
8	اختبار post hoc للمقارنة بين مجموعات الكثافة العظمية وحمض البول	65
9	توصيف One Way Anova لمقارنة فرق المتوسطات في قيم الBMI بين مجموعات الكثافة العظمية	67
10	اختبار post hoc للمقارنة بين مجموعات الكثافة العظمية والBMI	67
11	توصيف One Way Anova لمقارنة فرق المتوسطات في قيم الفيتامين د بين مجموعات الكثافة العظمية	68
12	اختبار post hoc للمقارنة بين مجموعات الكثافة العظمية وقيم الفيتامين د	68
13	مقارنة بين الدراسة الحالية وبعض الدراسات العالمية	73

قائمة الأشكال والرسوم البيانية List of Figures

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	مقارنة العظم السليم بهشاشة العظام	
2	عملية إعادة تشكيل العظام في ظل الظروف الفيزيولوجية	
3	مسارات الإشارات في التحكم في تمايز ناقضات العظم والنضج	
4	توزع فئات الكثافة العظمية للفقرات القطنية (1 ترمز للطبيعي، 2 ترمز ل osteopenia، 3 ترمز ل osteoporosis)	

List of Abbreviations قائمةُ الاختصارات

BMI	Body Mass Index	مشعر كتلة الجسم
BMD	Bone Mineral Density	الكثافة العظمية
DXA	Dual-energy X-Ray absorptiometry	مقياس امتصاص الأشعة السينية مزدوجة الطاقة
UA	Uric Acid	حمض البول
Ca	Calcium	الكلس
P	Phosphorus	الفوسفور
ALP	Alkaline Phosphotase	الفوسفاتاز القلوية
FGF23	Fibroblast growth factor-23	عامل نمو الأرومة الليفية 23
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-Stimulating factor	مستعمرة الخلايا المحببة – البالعات وعامل التحفيز
RANK	Receptor activator of nuclear factor (NF)-kB	مفعل مستقبل العامل النووي-kb
RANKL	Receptor activator of NF-kB ligand	رابط مفعل مستقبل العامل النووي-kb
OPG or OCIF	Osteoprotegerin or Osteoclastogenesis inhibitory factor	العامل المثبط لتكون كاسرات العظم
TNRF-6	Tumor necrosis factor -6	مستقبل العامل المنخر للورم -6
IκK	Inihibitory-κB Kinase	كيناز مثبط ارتباط NF-κB
NIK	NF-κB Inducing Kinase	كيناز محفز NF-κB
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	
MAPK	Mitogen-activated protein kinase	البروتين كيناز المُنشط بالميتوجين
JNK	Jun N- Terminal kinase	
AP-1	Activator Protein 1	البروتين المنشط 1
NFATc1	Nuclear factor of activated T cells 1	العامل النووي للخلايا التائية المنشطة 1
MMPs	Matrix metalloproteinases	البروتينات المعدنية للمصفوفة
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha	عامل نخر الورم α
IL-1	Interleukin-1	
MALT1	Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1	عامل إزاحة ورم الغدد اللمفاوية في الأنسجة اللمفاوية1
BM-MSCs	Bone marrow mesenchymal stem cells	الخلايا الجذعية الوسيطة للنخاع العظمي
Wnt	Wingless-related integration site	
BMP	Bone morphogenetic proteins	
PTH	Parathyroid Hormone	هرمون جارات الدرق

ER α,B	Estorgen receptor α,B	مستقبل الاستروجين α وB
GLP-1	Glucagon like peptide 1	الببتيد الشبيه بالجلوكلجون 1
TGF-B	Transforming growth factor-B	عامل النمو المحول- B
11B-HSD1	11B-Hydroxysteriod dehydrogenase type 1	
T3	Triiodothyroinine	ثلاثي يود الثيرونين
IGF-1	Insulin-like growth factor 1	عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1
CKD-MBD	Chronic kidney disease-mineral and bone disorder	اضطراب أمراض الكلى المزمنة و المعادن والعظام
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis	إلتهاب الكبد الدهني غير الكحولي
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease	داء الكبد الدهني غير الكحولي
MGUS	Moloclonal gammopathy of undetermined significance	الاعتلال الغامائي وحيد النسيلة ذو الأهمية غير المحددة
FRAX score	Fracture Risk Assessment Tool Score	مشعر تقييم مخاطر الكسور
URAT 1	Urate transporter 1	ناقل اليورات 1

المُلخَّص

الخلفيَة: تعتبر الهشاشة العظمية من الأمراض المزمنة التي تصيب الجهاز الحركي وتعد سببا مهما للإعاقة الجسدية بسبب الكسور المرضية المعقدة الناجمة عنها حيث تؤدي الى أعباء مادية وصحية.

يرتبط المستوى العالي من أنواع الأكسجين التفاعلية أو المستوى المنخفض من مضادات الأكسدة بانخفاض كثافة العظام وهشاشتها، حيث أظهرت مضادات الأكسدة خصائص هامة في حماية العظام.

يشكل حمض البول الناتج النهائي لتدرك البورين وله دور كاسح قوي للجذور الحرة حيث يعمل كمضاد أكسدة داخلي المنشأ.

أظهرت بعض الدراسات ترافق المستويات العليا من حمض البول مع كثافة عظمية أكبر بينما لم تحدد أخرى أي تأثير وقائي لحمض بول الدم على الكثافة العظمية.

المواد والطرق: دراسة مقطعية مستعرضة، أُجريت على الأشخاص البالغين في مستشفى المواساة الجامعي، ومستشفى الأسد الجامعي، بلغ عددهم 83 فرداً في الفترة الممتدة من أيلول 2022 حتى أيلول 2023.

ملئت استمارة بحثية تتضمن الهوية الشخصية والعادات الشخصية (التدخين) والنشاط الفيزيائي والطول والوزن.

جُمعت معلومات الكثافة العظمية، والتحاليل التالية: حمض البول والكلس والفوسفور والفيتامين د والفوسفاتاز القلوية، وحُسب مشعر FRAX.

النتائج: كانت قيم الكثافة العظمية للفقرات وعنق الفخذ ومجموع عظام الورك في هذه الدراسة مرتفعة عند المرضى الذين لديهم مستويات مصلية عالية من حمض البول مقارنة بالمرضى الذين لديهم مستويات مصلية منخفضة، وليس بالضرورة أن تسبب القيم المنخفضة من حمض البول هشاشة عظام، حيث لا يوجد فرق بين مرضى الهشاشة ومرضى نقص الكثافة العظمية الذين لديهم مستويات مصلية منخفضة من حمض البول، وبالتالي يعد انخفاض مستوى حمض البول المصلي عامل خطر لنقص الكثافة العظمية بشكل عام.

الاستنتاج: يعد ارتفاع مستويات حمض البول المصلية عامل مهم للوقاية من نقص الكثافة العظمية، ولانخفاضه دور انذاري لخطورة الإصابة بهشاشة العظام.

كلمات مفتاحية: الكثافة العظمية، هشاشة العظام، حمض البول.

البابُ الأوَلُ: القسمُ التَمهيدي

أولاً: المقدمة

تعد هشاشة العظام اضطراب جهازي مزمن في الجهاز الهيكلي الحركي ويتميز بانخفاض مرضي في الكثافة العظمية (أقل من 2.5 انحراف معياري عن البالغين الطبيعيين) مع ضعف في قوة العظام[1]، وتعد الكسور السبب الأكثر شيوعا للإعاقة الجسدية وقد تنطوي على مخاطر كبيرة من إمراضيه ووفيات بين مرضى هشاشة العظام وتشمل بشكل شائع عظام الورك أو الرسغ أو العمود لفقري[2].

يرتبط المستوى العالي من أنواع الأكسجين التفاعلية أو المستوى المنخفض من مضادات الأكسدة بانخفاض كثافة العظام وهشاشتها[3]، حيث أظهرت مضادات الأكسدة خصائص هامة في حماية العظام بشكل رئيسي من خلال الحفاظ على حيوية ونشاط بانيات العظم وتثبيط نشاط كاسرات العظم[4].

يشكل حمض البول الناتج النهائي لتدرك البورين وله دور كاسح قوي للجذور الحرة حيث يعمل كمضاد أكسدة داخلي المنشأ وحماية العظام من الانحلال[5] ويساهم أيضا في زيادة الكثافة العظمية عن طريق تثبيط ارتشاف العظم وتعزيز التمايز العظمي[6].

ربطت العديد من دراسات المراقبة والمعشاة ذات الشواهد فرط حمض البول مع نتائج صحية متعددة تشمل صحة العظام عند الأفراد المسنين[7].

يهدف هذا البحث الى دراسة العلاقة بين مستويات حمض بول الدم وتأثيره على صحة العظام واحتمالية وجود دور وقائي ضد فقدان العظام وأمراض العظام الاستقلابية مثل تخلخل العظام وذلك من خلال خصائصه كمضاد أكسدة وكاسح جذور حرة.

ثانياً: المشكلة البحثية

تعتبر الهشاشة العظمية من الأمراض المزمنة التي تصيب الجهاز الحركي وتعد سببا مهما للإعاقة الجسدية بسبب الكسور المرضية المعقدة الناجمة عنها حيث تؤدي الى أعباء مادية وصحية مترتبة على الفرد والمجتمع وهذا الأمر دفع الى بذل المزيد من الجهود في سبيل البحث عن عوامل الخطر وعوامل الوقاية المتعلقة بهشاشة العظام ومن بين هذه العوامل حمض البول ودوره في صحة العظام حيث له تأثير هام ككاسح للجذور الحرة وهو اختبار بسيط ومتوفر وغير مُكلف من جهة ثانية.

ثالثاً: تساؤلات البحث

هل يوجد علاقة بين مستويات حمض البول المصلية وكثافة العظام وصحتها؟

هل تملك المستويات المصلية المرتفعة لحمض البول دو وقائي في تقليل معدل حدوث الهشاشة العظمية لدى الأفراد؟

رابعاً: هدف البحث

تحديد العلاقة بين مستويات حمض البول المصلية وكثافة العظام والتأثير الذي يسببه انخفاض او ارتفاع تركيز حمض البول في الدم من ناحية تأثيره على صحة العظام.

خامساً: أهميَة البحث

تركزت الدراسات في الآونة الأخيرة على العلاقة بين مستويات حمض البول في الدم مع الكثافة العظمية وبينت التقارير نتائج مثيرة للجدل حيث أظهرت بعض الدراسات ترافق المستويات العليا من حمض البول مع كثافة عظمية أكبر بينما لم تحدد أخرى أي تأثير وقائي لحمض بول الدم على الكثافة العظمية ومن هنا تأتي أهمية هذه الدراسة في اظهار دور المستويات المصلية لحمض البول على صحة العظام.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

تصميم البحث:

دراسة مقطعية مستعرضة Cross-Sectional Study، أجريت على الأفراد المراجعين للعيادة المفصلية في مستشفى المواساة الجامعي، ومستشفى الأسد الجامعي الذين بلغ عددهم 83 فرداً بعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد في الفترة الممتدة من أيلول 2022 حتى أيلول 2023.

معايير الاشتمال:

- المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 18 و84 سنة.

معايير الاستبعاد:

سيتم استبعاد كل من:

- النساء الحوامل.
- المصابون بأي نوع من أنواع السرطانات.
- المصابون بالداء السكري.
- المصابون بفرط نشاط الدرق.
- المصابون بالقصور الكلوي.
- المعالجون بأحد الأدوية التالية:

البسفوسفونات، الستيروئيدات، الهيبارين، مضادات الاختلاج، الباربيتورات، الأدوية الكيميائية في علاج السرطان، مثبطات المناعة، الليثيوم، بروجسترون طويل الأمد، شادات الأقناد، الوبرينول، الكولشيسين، المدرات، السيلاسيلات، بروبنسيد.

طريقة الدراسة:

- بدأ جمع العينات من تاريخ الموافقة على البحث وحتى الوصول الى الحد المطلوب من المرضى وأُخذت الموافقة المستنيرة من جميع المرضى المشاركين في الدراسة.
- أُخذت العينات بطريقة الاعتيان العشوائي البسيط وذلك بعد مراعاة معايير الاشتمال والاستبعاد، ومن ثم قصة سريرية مفصلة مع المعلومات التالية العمر والجنس وحالة التدخين والنشاط الفيزيائي وحساب الطول والوزن ومشعر كتلة الجسم Body Mass Index (BMI).
- تم التعبير عن التدخين عبر مدخن وغير مدخن.
- تم التعبير عن النشاط الفيزيائي عبر وجود نشاط فيزيائي وعدم وجود نشاط فيزيائي.

- تم جمع معلومات الكثافة العظمية Bone Mineral Density (BMD) من خلال جهاز Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) للعمود القطني من الفقرة القطنية الأولى وحتى الفقرة القطنية الرابعة ومجموع الفقرات القطنية وعنق الفخذ ومجموع عنق الفخذ.
- تم جمع التحاليل المخبرية التالية: حمض البول Uric Acid (UA)، الكلس Calcium(Ca)، الفوسفور Phosphorus(P) ، الفوسفاتاز القلوية Alkaline Phosphatase (ALP)، فيتامين د 25 hydroxy Vitamin D.

تحليل البيانات:

بعد الانتهاء من تدوين البيانات السابقة أُدخلت إلى الحاسوب وأُجريت الدراسة الإحصائية عبر برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) النسخة 25.

محددات البحث:

ستتم الدراسة في مستشفى المواساة الجامعي، ومستشفى الأسد الجامعي في دمشق وفق الإمكانيات المتوفرة، وقد لا تمثل العينة مرضى المحافظات السورية جميعها.

اعتبارات أخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلميّ احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزّملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث، وتتبنّى مبادئ أخلاقيّات البحث العلمي عامّة قيمتي العمل الإيجابي وتجنّب الضّرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقيّة في أثناء عملية البحث. وفي بحثنا هذا سيتمّ الالتزام بالاعتبارات الأخلاقيّة من المصداقيّة والالتزام بسريّة المعلومات من خلال العودة إلى سجلّات المرضى والحصول على النّتائج المخبريّة من دون إلحاق الأذى بهم.

سابعاً: الدراسات المرجعية

بينت دراسة XiaocongYao وزملاءه التي اجراها في عام 2020 وجود علاقة إيجابية بين المستويات المصلية لحمض البول والكثافة القطنية عند المسنين ذوي العرق الأبيض والمكسيكيين الأمريكيين حيث تم دراسة الكثافة العظمية القطنية فقط عند 4156 مشارك في الدراسة، وبينت أيضا وجود أهمية في مستويات حمض البول المصلية كعلامة حيوية سريعة الاستجابة للكشف المبكر عن هشاشة العظام وتوجيه العلاج[8].

أظهرت دراسة Neelam Kaushal وزملاءه التي أجريت عام 2018 على 310 شخصًا خضعوا لفحوصات صحية وقائية في مستشفى الرعاية الثالثية والتي تضمنت قياسات حمض البول والكثافة العظمية في عنق عظم الفخذ، وعظم الفخذ الكلي، والعمود الفقري القطني أن مستويات حمض البول المرتفعة ترتبط بارتفاع كثافة المعادن في العظام في جميع مواقع الهيكل العظمي، وقد يكون لحمض البول دور وقائي في استقلاب العظام بسبب تأثيره المضاد للأكسدة[9].

بينت دراسة Ibrahim Wisam Nabil وزملاءه التي تم اجراءها عام 2021 وجود ارتباط بين المستويات المصلية المرتفع لحمض البول والكثافة العظمية العالية بين البالغين القطريين الأصحاء ومع ذلك، تتطلب هذه الملاحظة مزيدا من التحقيقات لتحديد الآليات الأساسية حثيتم إجراء تحليل مقطعي يشمل نتائج كثافة المعادن في العظام الكلية والموضعية والعلامات المصلية الأخرى لـ 2981 من البالغين القطريين الأصحاء من قاعدة بيانات قطر بيو بنك[10].

أظهرت دراسة Zin–Cen Lin وزملاءه التي تم اجراءه في عام 2022 ما يلي: لم يرتبط مستوى حمض البول المصلي مع كثافة المعادن بالعظام في مواقع الهيكل العظمي المختلفة لدى الرجال في منتصف العمر وكبار السن ومع ذلك، تم العثور على ارتباط إيجابي فقط بين مستويات حمض البول المصلية وكثافة المعادن في العظام في جميع مواقع الهيكل العظمي في مجموعة الوزن الطبيعي حيث تم في هذه الدراسة إجراء تحليل مقطعي لكثافة المعادن في العظام في مواقع هيكلية مختلفة ومستويات حمض البول المصلية على 918 رجلاً تم تصنيف المشاركين إلى أربع مجموعات على أساس ربعيات مستوى مستويات حمض البول المصلية، وتم تقييم كثافة المعادن بالعظام باستخدام قياس امتصاص الأشعة السينية المزدوج الطاقة[11].

بينت دراسة Min-Zhe Xu التي أجريت في عام 2023 أن مستويات حمض البول ترتبط بشكل مستقل إيجابيا مع كثافة المعادن في العظام لدى مرضى هشاشة العظام مع وجود علاقة غير خطية إضافية بين هذين المتغيرين واضحة بالنسبة للأفراد ذوي المستوى الطبيعي أو المنخفض من وزن الجسم ،و يشير هذا الأمر إلى أن مستويات حمض البول المصلية قد يكون لها تأثير وقائي على كثافة المعادن بالعظام عند تركيزات أقل من 296 ميكرومول/لتر في مرضى هشاشة العظام العاديين ومنخفضي الوزن، في حين أن مستويات حمض البول المصلية أعلى من هذا التركيز لم تكن مرتبطة بكثافة المعادن بالعظام[12].

ثامناً: مكونات البحث

يتكوَن البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل بفكرة الدراسة والمصطلحات الواردة في الدراسة العملية، ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول:

- **الفصل الأول:** يتحدث عن تعريف هشاشة العظام وبيولوجيا الهيكل العظمي والتمايز والتنظيم وتصنيف هشاشة العظام والفزيولوجيا المرضية، إضافة إلى التشخيص والعلاج.
- **الفصل الثاني:** يتحدث عن حمض البول والفزيولوجيا المرضية وأسباب ارتفاعه والتقييم المخبري والعلاج.
- **الفصل الثالث:** يتحدث عن حمض البول ودوره في العظام.

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة الحالية والخطط التي اتبعت خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول:** يتضمن هدف البحث وأهميته ومواد البحث وطرائقه، ويتضمن كذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستبانة التي استُخدمت في الدراسة.
- **الفصل الثاني:** يحوي عرضاً للنتائج الاحصائية التي توصلت إليها هذه الدراسة.
- **الفصل الثالث:** يحوي مناقشة النتائج ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.
- **الفصل الرابع:** يحوي خلاصة ما توصل إليه هذا البحث من نتائج وتوصيات، إضافة إلى المحددات التي واجهته.

البابُ الثاني: القسمُ النظري

يتألف الباب الثاني من ثلاثة فصول:

- **الفصل الأول:** يتحدث عن تعريف هشاشة العظام وبيولوجيا الهيكل العظمي والتمايز والتنظيم وتصنيف هشاشة العظام والفزيولوجيا المرضية، إضافة إلى التشخيص والعلاج.
- **الفصل الثاني:** يتحدث عن حمض البول والفزيولوجيا المرضية وأسباب ارتفاعه والتقييم المخبري والعلاج.
- **الفصل الثالث:** يتحدث عن حمض البول ودوره في العظام.

الفصل الأول: هشاشة العظام

أولاً: تعريف ووبائيات

تعد هشاشة العظام اضطراب في الجهاز الهيكلي العظمي حيث يحدث فيه خلل في التوازن بين ارتشاف العظام وتكوين العظام مما يؤدي إلى زيادة ارتشاف العظام وبالتالي يقلل من كثافة المعادن في العظام[13]. يتميز هذا الاضطراب المزمن بانخفاض مرضي في كثافة العظام (أقل من 2.5 انحراف معياري عن البالغين العاديين) مع ضعف في قوة العظام[1].

الشكل(1): مقارنة العظم السليم بهشاشة العظام[14].

أصبح مرض هشاشة العظام أحد أكثر الأمراض شيوعًا في جميع أنحاء العالم وذلك بسبب زيادة نسبة المسنين[15]. يتم تشخيص 200 مليون فرد في جميع أنحاء العالم في كل عام بمرض هشاشة العظام مع 9 ملايين حالة كسور مرضية معقدة[1].

كان معدل انتشار مرض هشاشة العظام لدى البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 50 عامًا وما فوق حوالي 10.2 مليون وذلك في الولايات المتحدة الأمريكية وكان الانتشار أعلى بشكل ملحوظ لدى النساء (16.5٪) منه عند الرجال (5.1٪)[15].

ثانياً: بيولوجيا الهيكل العظمي

يعد الهيكل العظمي أحد أكبر أنظمة الأعضاء في الجسم، ويتألف من مصفوفة ممعدنة ووحدة إعادة تشكيل خلوية نشطة للغاية تتكون من الخلايا االكاسرة للعظم والخلايا العظمية والخلايا الشحمية والخلايا المبطنة حيث تتمثل الوظيفة الأكثر وضوحًا للهيكل العظمي في توفير السلامة الهيكلية للكائن الحي التي تتيح نطاقًا من النشاط الحركي مع الحفاظ بشكل متزامن على وزن الجسم الإضافي ضمن الحد الأدنى.

يعمل الهيكل العظمي أيضًا كمستودع معدني يضمن الحفاظ على مستويات الكالسيوم والفوسفات في الدم من خلال عمليات إعادة التشكيل الطبيعية وإفراز عوامل خاصة بالعظام، مثل عامل نمو الأرومة الليفية 23(FGF 23)، وبنفس القدر من الأهمية يعد الهيكل العظمي موطن تكوين الدم، ويحافظ على تشكله داخل عناصر العظام التربيقية التي تتكون من بانيات العظم، والخلايا الشحمية، والخلايا الشبكية البطانية، والجيوب الأنفية، واللحمة المتوسطة والخلايا الجذعية ضمن بيئة ناقصة التأكسج، ويوفر هذا الموطن أسلافًا يمكنهم الاستجابة للإصابات التي تحتاج لعمليات الإصلاح في أي مكان من الجسم.

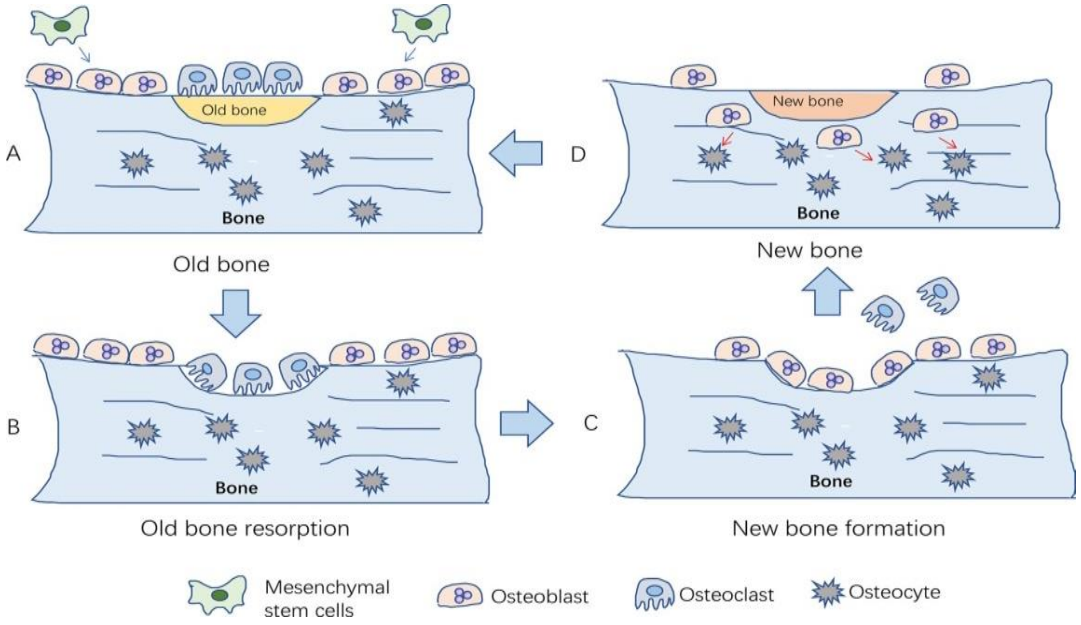
يضم الهيكل العظمي للبالغين أيضًا مستودعًا ضخمًا للدهون، يتكون من 10٪ إلى 15٪ من جميع الأنسجة الدهنية في الجسم ومن الواضح أن التغييرات في الوظائف الهيكلية أو الأيضية للهيكل العظمي لها آثار هائلة على الصحة العامة للكائن الحي[16].

ثالثاً: التمايز والتنظيم

- **تمايز كاسرات العظم وتنظيم ارتشاف العظم:**

تعد كاسرات العظم من الخلايا الوظيفية الأساسية المشاركة في ارتشاف العظام[17]، وهي عبارة عن مستعمرات محببة – بالعات في نظام البالعات وحيدة النواة، وتتكون من اندماج سلائف الوحيدات تحت تأثير عوامل مختلفة

تفرزها خلايا انسجة نقي العظم (الشكل 2)[18]. يتم جذب سلائف كاسرات العظم بواسطة مواد كيميائية وتدخل هذه السلائف الدورة الدموية وتصل إلى أنسجة العظام في الشكل الامتصاصي، ثم يتم تحفيز هذه السلائف على التمايز إلى كاسرات عظمية بواسطة مستعمرة الخلايا المحببة – البالعات وعامل التحفيز(GM–CSF) وال RANKL، ثم تقوم كاسرات العظم الناضجة بتغطية سطح أنسجة العظام الممتصة وتطلق الإنزيمات المرتبطة بانحلال العظم لامتصاص العظام[19].



الشكل(2): عملية إعادة تشكيل العظام في ظل الظروف الفيزيولوجية. A العظم المحلي يتحول إلى عظم قديم. تتمايز الخلايا الجذعية الوسيطة إلى بانيات العظم. B تهاجر ناقضات العظم إلى سطح العظم القديم من أجل ارتشاف العظم؛ Cتترك ناقضات العظم السطح بعد امتصاص العظم القديم، ثم تهاجر بانيات العظم إلى السطح لتشكيل العظام؛ D يستبدل العظم الجديد العظام القديمة للحفاظ على جودة العظام وقوتها وكتلتها وبعد تكوين العظام، تتمايز بانيات العظم إلى خلايا عظمية[17].

تؤثر مجموعات عديدة من العوامل على ارتشاف العظام، بما في ذلك الهرمونات، والسيتوكينات، والحمض النووي الريبي غير المشفر، من خلال العمل على مسارات الإشارات في تمايز ناقضات العظم.

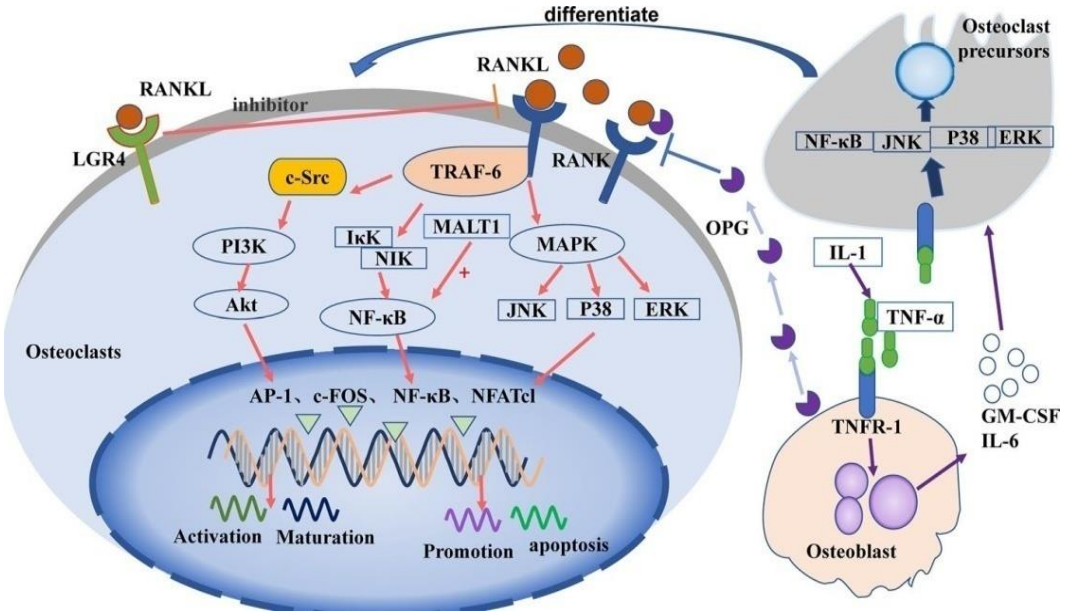
من بين مسارات الإشارات هذه مسارات RANKL / RANK / OPG و TNF-a / IL-1[17].

مسار إشارات RANK / RANKL / OPG

هو المسار الأكثر دراسة، ومهم للفزيولوجيا الطبيعية، حيث يعمل على تعزيز تمايز ونشاط ناقضات العظم[20]. تقوم الخلايا العظمية بإفراز ال RANKL الذي يرتبط بالمستقبل الخاص به RANK على كاسرات العظم لتنظيم تمايزها وتنشيطها[21].

يتم انتاج مستقبل الطعم Osteoprotegrin (OPG) بشكل أساسي بواسطة بانيات العظم، ويتنافس مع ال RANKL لتنظيم تمايز كاسرات العظم بشكل سلبي[22] ، ثم يرتبط ال RANKL بال RANK لتشكيل أداة تقليم، والتي تربط بدورها الجزيئات لتجنيد العامل المرتبط بمستقبلات العامل المنخر للورم 6- (TRAF-6)، يمر ال6-TRAF عبر IκK (كيناز مثبط ارتباط NF-κB) و NIK (كيناز محفز NF-κB) مما يتسبب في تنشيط NF-κB، والذي ينظم نضوج كاسرات العظم أو تمايزها أو موت الخلايا المبرمج[23].

يقوم ال TRAF-6بتفعيل ال c-Src ،الذي يحفز phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K) والذي بدوره ينشط PI3K بروتين كيناز ب (PKB، Akt) لينظم لاحقًا تمايز كاسرات العظم[24]، بالإضافة إلى ذلك ينشط الRANKL / RANK مسار إشارات البروتين كيناز (MAPK) المُنشط بالميتوجين عبر كينازات البروتين المنظمة خارج الخلية (ERK1 / 2) أو(JNK) أو P38MAPKحيث ينتج عن مسار MAPK تنشيط عوامل النسخ c-fosوالبروتين المنشط 1 (AP-1) والعامل النووي للخلايا التائية المنشطة 1 (NFATc1)[25]، والتي تنظم بعد ذلك التعبير عن البروتينات المعدنية للمصفوفة (MMPs)[18]، لتحفيز تمايز سلائف كاسرات العظم إلى كاسرات العظم (الشكل 3)[26].



الشكل (3): مسارات الإشارات في التحكم في تمايز ناقضات العظم والنضج[17].

مسار إشارات IL-1 / TNF-α

يمكن أن يحفز IL-1 عامل نخر الورم α لتحفيز بانيات العظم لإنتاج عامل تحفيز مستعمرة الخلايا المحببة (GM-CSF) و IL-6 وحث سلائف كاسرات العظم على التمايز إلى كاسرات العظم[17].

مسار إشارات MALT1

ينظم عامل إزاحة ورم الغدد اللمفاوية في الأنسجة اللمفاوية 1 (MALT1) مسار NF-κB_NFATc1 ويعزز تنشيط كاسرات العظم[17].

- **مسارات الإشارات التي تتحكم في تكاثر الخلايا العظمية والتمايز:**

بانيات العظم هي الخلايا الوظيفية الرئيسية لتكوين العظام حيث تمثل سلائف بانيات العظم الخلايا الجذعية الوسيطة للنخاع العظمي متعدد القدرة (BM-MSCs)، وهي قادرة على انتاج عدة سلالات خلوية مختلفة بما في ذلك بانيات العظم والخلايا الشحمية والخلايا الغضروفية[27].

بعد تحفيز سلائف بانيات العظم على التمايز إلى بانيات العظم، تترسب على أسطح العظام لتحرض تكوين العظام وتعزيز قوتها عن طريق تصنيع وإفراز الكولاجين، وتعزيز تمعدن الفوسفور غير العضوي وأيونات الكالسيوم لتكوين الهيدروكسي أباتيت.

قد تبقى بانيات العظم كخلايا مبطنة للعظام، ويمكن أيضًا أن تكون مطمورة في مصفوفة العظام، وعند هذه النقطة تصبح خلايا عظمية.

تتكرر عملية ترسيب بانيات العظم ودمجها عدة مرات، ويتم بعدها تكوين مصفوفة عظمية جديدة[28].

تشتمل مسارات الإشارات الأكثر دراسة على مسارات إشارات Wnt / β-catenin وBMP-Smad و Hedgehog وNotch[17].

مسار إشارات Wnt / β-catenin

يتضمن مسار إشارات Wnt كلا من المسارات الكنسية وغير الكنسية[29] وتبين من بين هذين المسارين أن مسار إشارات Wnt يلعب دورًا مهمًا بشكل خاص في إعادة تشكيل العناصر المكونة للعظم[30].

مسار إشارات BMP-smad

تعد بروتينات العظام المورفولوجية BMPs عناصر مهمة في عامل النمو المحول β حيث تلعب BMP2 و4 و7 و9 أدوارًا مهمة في تمايز بانيات العظم[31]، وترتبط بمستقبلات محددة على غشاء الخلية لفسفرة بروتينات Smad[32] مثل Smad1 وSmad5 ثم تفعل المزيد من عوامل النسخ[33] لتشمل Runx2 وosterix[34].

مسار إشارات Hedgehog

ينتهي هذا المسار بتمايز الخلايا الجذعية الميزانشيمية الغشائية Mesenchymal stem cell membranes (MSC) إلى بانيات عظم بدلاً من خلايا شحمية[17].

مسار إشارات Notch

يعتبر دور مسار إشارات الشق (Notch) في عملية التمثيل الغذائي للهيكل العظمي غير ثابت دائمًا ويحتاج إلى مزيد من التوضيح[17].

- **المغذيات والعوامل التنظيمية المعروفة في تعديل إعادة تشكيل العظام:**

الكلس والفيتامين د

يتم تخزين تسعة وتسعين بالمائة من الكالسيوم في الجسم في العظام، ويعد تناول كمية كافية من الكالسيوم ضرورياً للحفاظ على كتلة العظام وقوتها، ويعتمد هذا أيضًا على تناول كمية كافية من فيتامين د وتنشيطه، مما يعزز الامتصاص المعوي الفعال للكالسيوم، كما يعزز فيتامين د الفعال صحة العظام بشكل مباشر عن طريق الارتباط بمستقبلات فيتامين د في خلايا العظام لتنظيم إعادة تشكيل العظام[35].

يلعب عنصر الكالسيوم في شكله الشاردي دورا أساسيا في صحة العظام، وله أهمية كبيرة في عدد من الوظائف الفيزيولوجية، بما في ذلك وظيفة الخلايا العصبية، وتقلص العضلات، والتخثر، والإشارات داخل الخلايا.

لا يمكن للكائنات الحية البقاء على قيد الحياة عندما تتعرض هذه الوظائف للخطر وعلى هذا النحو، فإن انخفاض الكالسيوم في الدورة الدموية يؤدي الى زيادة امتصاص الكالسيوم من أجل توفير أيونات الكالسيوم المنتشرة ،والتي تعد ضرورية للوظائف المتعددة التي تحافظ على الحياة، ويتم تحقيق ذلك عن طريق هرمون ال PTH[36] الذي يحفز ارتشاف العظام، ويزيد من التكوين الكلوي لفيتامين د النشط لزيادة امتصاص الكالسيوم[37].

الاستروجين

يعد الأستروجين أمر بالغ الأهمية في الحفاظ على توازن العظام حيث يتم التوسط في عملها في المقام الأول عن طريق مستقبلات هرمون الاستروجين ERα وERβ، والتي يتم التعبير عنها في مجموعة متنوعة من الخلايا، وقد تم العثور على مثل هذه المستقبلات يتم التعبير عنها على نطاق واسع في الخلايا العظمية والخلايا بانية العظم وBM–MSCs والخلايا كاسرة العظم، ويُعتقد عمومًا أن نشاط الأستروجين المرتبط بالعظام يحدث غالباً عن طريق التأثير على ارتشاف العظم لتنظيم إعادة تشكيل العظام[38].

يثبط هرمون الأستروجين إفراز الRANKL، ويعزز إفراز العوامل المثبطة لكاسرات العظم مثل هرمون النمو، و1-GLP، وبالتالي يثبط نشاط كاسرات العظم، كما أنه يعزز التمايز العظمي للخلايا الجذعية ويحافظ على عدد الخلايا العظمية[39].

السيتوكينات التي تنظم استقلاب العظام

توفر السيتوكينات آلية أخرى تعمل من خلالها عوامل تنظيمية مثل هرمون PTH والأستروجين ،حيث تعمل هذه العوامل على إعادة تشكيل العظام، حيث و تحفز هذه العوامل الخلايا على إطلاق السيتوكينات.

يشارك عدد من السيتوكينات في تنظيم عملية التمثيل الغذائي للعظام التي تنتجها الخلايا العظمية نفسها، وكذلك الخلايا الالتهابية وغيرها.

تفرز الخلايا العظمية كل من RANKL وOPG، بالإضافة إلى IL-1 وIL-6 وTGF-β، لتنظيم التمايز ونشاط وموت الخلايا المبرمج للخلايا العظمية[40].

يمكن أن يمنع السكليروتين الذي تفرزه الخلايا العظمية Wnt من الارتباط بـ LRP5/LRP6، مما يؤدي إلى انخفاض في β-catenin، وبالتالي تثبيط تكوين العظام[41].

- **العوامل التنظيمية الناشئة لإعادة تشكيل العظام:**

الرنا الميكروي MicroRNAs

عبارة عن جزيئات RNA أحادية الجديلة غير مشفرة تلعب دورًا في تنظيم التعبير الجيني بعد النسخ داخل الخلايا العظمية وهي تنظم التعبير عن البروتينات الوظيفية في مسار إشارات نشاط العظام[42].

الخلايا الجذعية

تعمل BM-MSCs على نضج وتمايز الخلايا بانيات العظم والخلايا كاسرات العظم عبر تأثير الجهاز نظير الصماوي حيث وجد أن الحقن المباشر للخلايا الجذعية في علاج هشاشة العظام يعمل بشكل أساسي من خلال آليات الجهاز نظير الصماوي[43].

الخلايا الشحمية لنخاع العظم، وبطانة العظام، وأعصاب العظام

وجدت الدراسات أن الأنسجة الأخرى في العظام مثل الخلايا الشحمية والأوعية الدموية والأعصاب، يمكنها تنظيم إعادة تشكيل العظام.

قد تؤثر الخلايا الشحمية في نخاع العظم على تطور ووظيفة أنواع الخلايا الأخرى في العظام عن طريق إفراز الأديبوكينات[44]، حيث أفادت بعض الدراسات أن العينات المتوسطة المكيفة للخلايا الشحمية تمنع تكوين سلالات عظمية المنشأ لـ BM−MSCs وتعزز تكوين الخلايا الكاسرة للعظم.

تم التعرف على العديد من مثبطات تمايز الخلايا العظمية الرئيسية على أنها أديبوكينات تفرزها الخلايا الشحمية في نخاع العظم حيث تفرز الخلايا المسبقة للشحوم البروتين المرتبط بالضفيرة 1 (SFRP−1) والذي يمنع إشارات Wnt/β−catenin مما يؤدي الى انخفاض تكون العظم لذلك، فإن البحث عن طرق لتقليل نشاط الخلايا الشحمية في نخاع العظم وزيادة نسبة الخلايا الجذعية في نخاع العظم قد يبشر بالخير كعلاج جديد لهشاشة العظام[45].

يوجد أدلة على أن نمو الأوعية الدموية في العظام يقترن بتكوين العظم[46]، ووجدت دراسات أخرى أن إشارات التوصيل العصبي مثل الإشارات الكولينرجية قد ترتبط بهشاشة العظام[47].

جراثيم الأمعاء

تنظم الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء تغذية الإنسان، والاستقلاب ، وإنتاج الفيتامينات، ووظيفة الجهاز المناعي، مما يؤثر على استقلاب العظام[48].

قد تتأثر أيضا الهرمونات الستيروئيدية، وPTH، ومستقلبات فيتامين د بالميكروبات[49]، وبالإضافة إلى ذلك، قد تصل المركبات ذات الأصل البكتيري مثل الفيتامينات إلى الدم، وتؤثر بشكل مباشر على نشاط الخلايا العظمية، وقد تؤثر الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء على microRNAs المضيفة ، مما يؤثر على تطور هشاشة العظام[50].

رابعاً: تصنيف هشاشة العظام

- هشاشة العظام البدئية: يمكن تصنيف هشاشة العظام البدئية إلى هشاشة عظمية مرتبطة بالعمر أو هشاشة عظمية تالية لانقطاع الطمث.

تتعرض النساء لخطر متزايد للإصابة بهشاشة العظام الأولية، حيث يصلن إلى ذروة كثافة المعادن في العظام خلال فترة أقل مقارنة بالرجال، ويزداد هذا الخطر بسبب انخفاض هرمون الاستروجين بعد انقطاع الطمث ومع ذلك، فمن المهم أن نلاحظ أن ما يقارب من 20٪ من الرجال المصابين بهشاشة العظام يعانون من قصور الغدد التناسلية.

يكون فقدان العظام عند النساء أكثر وضوحًا في أجسام الفقرات التربيقية لأنها أكثر نشاطًا في عملية التمثيل الغذائي وتكون حساسة للتأثيرات الاستقلابية للأستروجين الذي له دور مهم في منع ارتشاف العظم عن طريق تثبيط الخلايا الكاسرة للعظم[51].

- هشاشة عظام ثانوية: يمكن أن تشمل الأسباب الثانوية لفقدان العظام أي عملية أساسية ومشكلة طبية بالإضافة إلى استخدام بعض الأدوية.

خامساً: الفيزيولوجيا المرضية

تم اقتراح عدة آليات محتملة لهشاشة العظام، وتشمل:

- زيادة السيتوكينات الالتهابية المصاحبة لنشاط انحلال العظم:

يؤدي إلى نشاط مفرط للخلايا الكاسرة للعظم ويؤدي إلى ارتشاف العظام أكثر من تكوين العظام ويمكن ملاحظة هذه الظاهرة في التهاب المفاصل النقرسي ونقص فيتامين د[52].

- عدم تنسيق نظام مسار الإشارة RANK/RANKL:

يحدث زيادة في إشارة RANK/RANKL في الخلايا االكاسرة للعظم وتزيد من أداء الخلايا الكاسرة للعظم مما يؤدي إلى مزيد من ارتشاف العظم حيث أن هناك العديد من السيناريوهات السريرية مثل فرط نشاط

جارات الدرق وبعض أمراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي والذئبة الحمامية الجهازية والحرمان من هرمون الاستروجين (النساء بعد انقطاع الطمث)[53].

- الإفراط في مثبطات إشارة Wnt في الخلايا العظمية:

يؤدي كل من Dickkopf-L وsclerostin والبروتينات المفرزة ذات الصلة إلى انخفاض عمل الخلايا العظمية عن طريق انخفاض نشاط الإشارة Wnt، ثم انخفاض تكوين العظام، وقد ثبت ذلك في أمراض الكلى المزمنة وهشاشة العظام الناجمة عن الستيروئيدات وتكلس الأوعية الدموية وفقدان العظام المرتبط[54].

سادساً: الحالات التي تسبب هشاشة العظام الثانوية

1- أمراض الغدد الصم

- فرط نشاط جارات الدرق الأولي: PTH (Parathyroid Hormone) هو المنظم الرئيسي للكالسيوم من خلال آثاره على الكلى والعظام، حيث يحدث في فرط جارات الدرق الأولي دوران واستقلاب مفرط للعظام حيث يتجاوز ارتشاف العظم تكوين العظام ويمكن لمستوياتPTH المرتفعة أن تزيد من إطلاق RANKL الذي يحفز المستقبلات على الخلايا السليفة لكاسرات العظم، حيث تم ملاحظة ارتشاف متزايد في كل من العظام التربيقية والقشرية[55].
- متلازمة كوشينغ: تمارس الستيروئيدات تأثيرها على العظام من خلال مستقبلات ستيروئيدية حيث يحدد نشاط إنزيم 11B-HSD1 في الخلايا العظمية درجة انخفاض تكوين العظام وهشاشة العظام الناجم عن الستيروئيدات، وهناك أيضًا اضطراب في مسار إشارات Wnt[55].

  يؤدي تناول الستيروئيدات إلى انخفاض في مستويات (OPG) والأوستيوكالسين وانخفاض نشاط RANKL و زيادة في موت الخلايا العظمية المبرمج[56, 57].
- فرط نشاط الغدة الدرقية: تنتج التأثيرات الصافية لهرمون الغدة الدرقية عن التغيرات التي يسببها في التعبير عن الجينات المستجيبة لـ T3 في الأنسجة المستهدفة، حيث تستمر دورة إعادة تشكيل العظام الطبيعية لمدة تقل عن سبعة أشهر تقريبًا، ولكن في حالة فرط نشاط الغدة الدرقية تكون مدتها إلى النصف أي ما يقرب

من 2–3 أشهر، وذلك يحدث نظرًا لأن ارتشاف العظم يتطلب وقتًا أقل بكثير من تكوين العظام، فإن هذا الدوران السريع للعظام يؤدي إلى خسارة صافية للعظام[58].

- قصور الغدد التناسلية وقصور المبيض المبكر:

قصور المبيض المبكر: يؤدي الى عدم الوصول الكافي إلى ذروة كتلة العظام، وحدوث ارتشاف عظمي مفرط مع نقص هرمون الاستروجين، ووجود أمراض مصاحبة أخرى[55].

قصور الغدد التناسلية عند الذكور: يؤدي الى نقص كل من هرموني الاستروجين والتستوستيرون، حيث أن هناك أيضًا انخفاضًا في تحويل هرمون التستوستيرون إلى هرمون الاستروجين، ويلعب كلا الهرمونين دورًا مهمًا في صحة العظام[59].

- الداء السكري: تنتج هشاشة العظام المفرطة في السكري النمط الأول عن عوامل مختلفة، بما في ذلك الوصول المعيب إلى ذروة كتلة العظام نتيجةً لنقص الأنسولين، أو انخفاض IGF–I ، أو فرط كالسيوم البول الذي يحدث نتيجة لارتفاع سكر الدم .

يؤدي ارتفاع السكر في الدم إلى تراكم مفرط لمنتجات السكر النهائية المتقدمة، والتي يمكن أن تتراكم في الخلايا العظمية وتضعف وظيفتها.

يمكن لعوامل النمو والسيتوكينات المنطلقة من الخلايا الشحمية أن تؤثر سلبًا على إعادة تشكيل العظام والتي تظهر بشكل شائع في السمنة ومقاومة الأنسولين[60]، حيث أن ارتفاع معدل انتشار مرض السكري من النوع الثاني أدى الى جعله سببًا ثانويًا مهمًا لهشاشة العظام، وقد أظهرت بعض أدوية مرض السكري مثل الثيازيدوليدينديون والسلفونيل يوريا زيادةً في خطر الإصابة بهشاشة العظام[61].

2- الحالات الالتهابية المزمنة

- التهاب المفاصل الروماتويدي: يؤثر التهاب المفاصل الروماتويدي على صحة العظام من خلال العديد من العوامل التي تنجم عن زيادة السايتوكينات الالتهابية حيث تسبب الأجسام المضادة الذاتية تفعيلاً زائداً للسيتوكينات الالتهابية عن طريق تنظيم مسار RANKL/OPG، كما يمكن أن يؤثر استخدام الستيروئيدات

في علاج المرض على صحة العظام[55]، حيث أظهرت دراسات مختلفة أن المرضى الذين يتناولون الستيروئيدات لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي لديهم فقدان عظمي أعلى مقارنة بالمرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي بدون ستيروئيدات[62].

- التليف الكيسي: تشمل أمراض العظام المرتبطة بالتليف الكيسي كل من تلين العظام وهشاشة العظام ،حيث أن المرضى الذين يعانون من التليف الكيسي لديهم نسبة عالية من الكسور الفقرية وغير الفقرية وتعد كسور العمود الفقري والأضلاع الصدرية أكثر شيوعًا بين هذه الفئة من السكان ويظهر لدى البالغين الشباب المصابين بالتليف الكيسي بنية دقيقة تربيقية وقشرية معرضة للخطر[63].
- مرض الانسداد الرئوي المزمن: تعد كسور العمود الفقري والفخذ والأضلاع أشيع كسور الهشاشة في هذه الفئة من السكان، حيث تؤدي الحالة الالتهابية في الداء الرئوي الانسدادي المزمن إلى زيادة نشاط RANKL مع انخفاض نشاط OPG، مما يؤدي في النهاية إلى انخفاض كثافة المعادن في العظام[64].

3- الفشل الكلوي المزمن

- تلين العظام: يتم ملاحظة عدم كفاية تمعدن العظام في مرحلة مبكرة من مرضى القصور الكلوي المزمن وفي وقت مبكر من المرحلة 2 من مرض القصور الكلوي المزمن، حيث يوجد زيادة في FGF23 وانخفاض في مستقبله المساعد ألفا، ويملك الFGF23 تأثير فسفلة كما يمنع عمل 1 ألفا هيدروكسيلاز مما يؤدي إلى انخفاض مستويات الكالسيتريول[65].
- مرض العظام اللاديناميكي: تنجم هذه الحالة عن انخفاض انتقائية بانيات العظم وكاسرات العظم بسبب مقاومة الهيكل العظمي لل PTH أو قمعه حيث يتم رؤيته غالبا في المرضى الذين يعانون من مرض القصور الكلوي المزمن المتقدم، وفي المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى، كما يتم تنظيم Dickopf-1 وsclerostin اللذان يعملان كمثبطات بارزة لتكوين العظام[65].
- التهاب العظم الليفي الكيسي: وينتج عن ارتفاع معدل استقلاب العظام بسبب فرط نشاط جارات الدرق الثانوي أو الثالث[65].

4- فرط كالسيوم البول مجهول السبب

يؤدي فرط كالسيوم البول مجهول السبب إلى زيادة إعادة امتصاص الكالسيوم من القناة الهضمية، ولكن في الوقت نفسه، هناك انخفاض في إعادة امتصاص الكالسيوم من الكلى مما يؤدي إلى زيادة فقدان الكالسيوم من البول وتتجاوز نسبة الكالسيوم في البول امتصاص الكالسيوم في الجهاز الهضمي، مما يؤدي إلى توازن الكالسيوم السلبي الصافي[66].

5- الأمراض العصبية العضلية

تشمل كل من الشلل الدماغي، والسنسنة المشقوقة، والحثل العضلي لدوشن، والتصلب المتعدد، ومرض باركنسون، وما بعد السكتة الدماغية[55].

تؤدي الاضطرابات العصبية العضلية إلى زيادة خطر الإصابة بهشاشة العظام بسبب عدة عوامل، وأكثرها شيوعًا هو عدم القدرة على الحركة، وسوء التغذية، ونقص فيتامين د، واستخدام الأدوية مثل المنشطات ومضادات الاختلاج، و الليفودوبا الذي يستخدم لدى مرضى داء باركنسون[67].

6- أمراض الجهاز الهضمي

- مرض الداء المعوي الالتهابي: تتأثر صحة العظام لدى المرضى الذين يعانون من الداء المعوي الالتهابي بسبب الحالة الالتهابية والسيتوكينات عظمية المنشأ، بما في ذلك TNF alpha، وانترولكين -1، وانترلوكين-6، كما يساهم علاج الداء المعوي الالتهابي باستخدام الستيروئيدات مع استئصال الأمعاء في ضعف صحة العظام[68].
- الداء الزلاقي: يؤدي اعتلال الأمعاء الغلوتيني إلى سوء الامتصاص والإسهال مع فقدان الوزن، مما يؤدي في النهاية إلى زيادة خطر فقدان العظام وهشاشة العظام، حيث يلعب سوء امتصاص الكالسيوم وفيتامين د دورًا مهمًا في فقدان العظام لدى المرضى الذين يعانون من الداء الزلاقي[69].
- المرض الكبدي الركودي: ارتبط تليف الكبد الصفراوي الأولي بانخفاض نشاط بانيات العظم بسبب انخفاض العوامل المنشطة لبانيات العظم، بما في ذلك فيتامين K و IGF-1.

- المرض الكبدي اللاركودي: تؤدي السيتوكينات الالتهابية التي تشمل كل من TNF α وانترلوكين-1، 6، 13، 17، وتنظيم RANKL، وانخفاض نشاط OPG الى الهدم العظمي، مما يؤدي إلى فقدان مترقي في الكثافة العظمية[70].

يزداد خطر الإصابة بالكسور في المرضى الذين يعالجون باستخدام تينوفوفير ديسوبروكسيل فومارات الذي يمكن أن يسبب اعتلال في الأنابيب الكلوية (متلازمة فانكوني)، مما يؤدي إلى نقص فوسفات الدم، وفرط فوسفور البول، ولين العظام حيث يشمل الفقد العظمي كل من الورك والعمود الفقري ويحدث غالبا خلال السنة الأولى بعد بدء العلاج أما بالنسبة للمرضى الذين يعانون من NASH وNAFLD لديهم أيضًا انخفاض في كثافة المعادن في العظام نتيجة لزيادة الالتهاب مقارنة بالمواضيع الصحية[70].

7- الاضطرابات الغذائية

القهم العصبي: ينتج خطر حدوث الكسور العظمية في القهم العصبي عن قصور الغدد التناسلية مع حالة نقص هرمون الاستروجين، ونقص الطاقة، وتغير ميكروبات الأمعاء، ونقص فيتامين د وتشمل أيضًا انخفاض مستويات IGF-I ومستويات الكورتيزول المرتفعة[71].

8- هشاشة العظام الناجمة عن الستيروئيدات

تؤدي الستيروئيدات إلى فقد مترقي في كثافة العظام حتى عند تناول الجرعات المنخفضة والتي تبلغ 7.5 ملغ من بريدنيزون يوميًا أو الستيروئيدات المستنشقة لعلاج الربو القصبي، ويبلغ فقدان العظام مع الستيروئيدات الحد الأقصى خلال أول شهرين إلى ثلاثة أشهر من العلاج[72].

تؤدي الستيروئيدات الى ارتشاف العظم بشكل مفرط وتسبب أيضًا انخفاضًا في تكوين العظام حيث تقترح المبادئ التوجيهية الصادرة عن الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم علاج المرضى الذين يعانون من خطر أعلى للإصابة بكسور هشاشة العظام عندما يتناولون جرعة الستيروئيدات التي تبلغ حوالي 7.5 ملغ من بريدنيزون، أو أكثر، يوميًا لأكثر من ثلاثة أشهر[73].

9- هشاشة العظام بعد الزرع

تنتج هشاشة العظام بعد عملية الزرع عن استخدام المعدلات المناعية والأدوية المثبطة للمناعة مثل السيكلوسبورين، والميكوفينولات، والتاكروليموس، والستيروئيدات، كما أن الفقد العظمي لدى مرضى زرع الأعضاء يصل إلى الحد الأقصى في أول شهرين إلى سنة بعد عملية الزرع، حيث يجب إعطاء العلاج الوقائي لهؤلاء المرضى لتجنب الفقد العظمي السريع[74].

10- عدوى فيروس نقص المناعة البشرية

يتعرض المرضى المصابون بعدوى فيروس نقص المناعة البشرية لخطر كبير لفقدان العظام بسبب العلاج المضاد للفيروسات القهقرية والحالات الأخرى المصاحبة، بما في ذلك السلوك عالي الخطورة مثل تعاطي المخدرات والكحول، كما أن انخفاض مؤشر كتلة الجسم، وقصور الغدد التناسلية، والنوع الثاني من مرض السكري أكثر شيوعًا في المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية.

يؤدي العلاج المضاد للفيروسات القهقرية، وخاصة مع مثبطات الأنزيم البروتيني وتينوفوفير ديسوبروكسيل فومارات الى فقد مترقي في الكثافة العظمية[75].

11- السرطان والعظام

- تنجم آفات العظم في الورم النقوي المتعدد عن تسلل الخلايا البلازمية الى نقي العظم ونشاط RANKL المفرط وتثبيط مسار إشارات Wnt ، كما أنه يرتبط الاعتلال الغامائي وحيد النسيلة ذو الأهمية غير المحددة (MGUS) بزيادة خطر الإصابة بالكسور وهشاشة العظام حتى في حالة عدم وجود آفات حالة[76].
- علاجات الغدد الصماء المساعدة: ارتبطت علاجات سرطان البروستات وسرطان الثدي التي تشمل علاج مناهضات الأندروجين، والتاموكسيفين، ومثبطات الأروماتاز بزيادة فقدان العظام[77].

12- الأدوية / عوامل نمط الحياة الضارة

يعد كل من خلات الميدروكسي بروجستيرون، والأدوية المضادة للصرع (مثل الفينوباربيتون، والفينيتوين، والتوبيراميت)، ومثبطات قبط السيروتونين الانتقائية، ومثبطات مضخة البروجسترون، والكحول،

والجلوكوكورتيكوئيدات، والتدخين عوامل مؤهبة للفقد المترقي للكثافة العظمية وبدرجات مختلفة، لذلك يجب تقييم المرضى الذين يتلقون هذه الأدوية على أساس مزمن مع قياس الكثافة العظمية لدى هؤلاء المرضى[78].

13- أمراض وراثية: الثلاسيميا ومتلازمة إهلرز-دانلوس[79].

تشمل آليات فقدان العظام في التلاسيميا ما يلي قصور الغدد التناسلية، وزيادة الحديد، والخلل الكلوي الناتج عن حالة تعتمد على نقل الدم، وتكوين حصوات الكلى كما ارتبط فقدان العظم المترقي بديفيراسيروكس، وهو العامل الرئيسي لخلب الحديد، بالكالسيوم[80].

سابعاً: تشخيص هشاشة العظام

يعد اختبار DXA الاختبار القياسي الذهبي لتشخيص هشاشة العظام ومراقبة علاجها ويمكنه اكتشاف أوجه القصور الصغيرة ذات الصلة السريرية في كتلة العظام قبل سنوات من ظهورها في الصور الشعاعية القياسية، مما يسمح للأطباء بالتدخل مبكرًا لمنع الكسور[81].

درجات T

يقيس DXA كثافة المعادن بالعظام (أي المحتوى المعدني للعظام مقسومًا على المنطقة الممسوحة ضوئيًا للعظام) في العمود الفقري أو الورك أو الساعد، ويعتمد خطر الإصابة بكسور الهشاشة على قيمة محسوبة تسمى T-score، حيث تعبر عن الانحراف المعياري لقياس المريض عن متوسط مجموعة مرجعية شابة تتمتع بصحة جيدة[81].

قيم T-score وأهميتها هي كما يلي:

- 2.5 أو أقل: يعبر الاصابة بهشاشة العظام، ووجود خطر عالي للكسور، والحاجة إلى العلاج الدوائي.

- 2.5 إلى - 1.0: يعبر عن نقص في الكثافة العظمية مع خطر متوسط للكسور (قد يكون النهج العلاجي غير مؤكد).

أعلى من - 1.0: يعبر عن كثافة عظمية طبيعية مع خطر منخفض للكسور (عادة لا يوجد حاجة للعلاج الدوائي).

تنطبق درجات T فقط على النساء بعد انقطاع الطمث والرجال الأكبر سناً غير المعالجين وبمجرد بدء العلاج الدوائي، ولا تعكس نتائج درجات T المخاطر بدقة[81].

يستخدم الأطباء DXA على نطاق واسع لتقييم الكثافة العظمية لدى مجموعات سكانية أخرى غير النساء بعد انقطاع الطمث، بما في ذلك الرجال والنساء قبل انقطاع الطمث والأطفال والمراهقين والشباب من كلا الجنسين ويؤدي هذا الاستخدام إلى تحديات عند تفسير نتائج DXA.

لا ترتبط درجات T دائمًا بخطر الكسر أو حتى بتاريخ المريض المصاب بالكسور، وبالتالي يمكن إساءة تفسيرها، مما يؤدي إلى توصيات علاجية غير مناسبة ولا ينبغي أن تحدد درجة T التشخيص والعلاج فحسب، بل يجب أن تعدل البيانات السريرية حسب التفسير المناسب للنتائج [81].

ثامناً: FRAX Score مشعر خطورة كسور الهشاشة العظمية الأكثر أهمية

يتمتع FRAX بإمكانية التطبيق والتحقق من صحة العظام في جميع أنحاء العالم في بلدان مختلفة، حيث من الممكن أن تكون حساباتها جزءًا من تقرير DXA، أو قد يستخدم الأطباء أدوات قائمة على الويب لإجراء الحسابات لأنه يوفر معلومات هامة من أجل تقرير العلاج[82].

يستخدم FRAX في جميع أنحاء العالم، ولكن تشير الدراسات إلى أن عتباته قد لا تكون عالمية ومن الأفضل أن يتم إنشاؤها على أساس مجموعة سكانية جغرافية محددة للمريض.

تستخدم العديد من البلدان إرشادات المؤسسة الوطنية الأمريكية لهشاشة العظام، والتي تحدد أنه يجب البدء بالعلاج الدوائي إذا كان خطر كسر الورك لا يقل عن 3% أو كان خطر الإصابة بكسور هشاشة العظام كبيرًا لا يقل عن 20%[82].

يمكن أن يوفر FRAX تقييم مخاطر الكسر من العمر وحده ولكنه أكثر دقة إذا تمت إضافة كثافة المعادن في الورك، مع أو بدون عوامل الخطر المرتبطة مثل سوابق كسور، أو سوابق كسور ورك عند الوالدين، وحالة التدخين الحالية، واستخدام الستيروئيدات، والتهاب المفاصل الروماتويدي، وهشاشة العظام الثانوية، وتعاطي الكحول و هذه متغيرات ثنائية التفرع في الآلة الحاسبة، لكن الممارسين غالبًا ما يأخذون في الاعتبار الجوانب

الكمية (على سبيل المثال، كمية ومدة استخدام الستيروئيدات، وشدة ونوع هشاشة العظام الثانوية) في تقييمهم واتخاذ القرار.

يسمح FRAX الآن باستخدام بيانات نقاط العظام التربيقية للمساعدة في حساب عتبات التدخل للكسور الكبرى وكسور هشاشة العظام في الورك كما أنه يحسن بشكل كبير التنبؤ بالمخاطر لدى المرضى الذين يعانون من نتائج FRAX الحدودية[83].

تاسعاً: علاج هشاشة العظام

- **المكملات الغذائية للعظام: الكالسيوم وفيتامين د**

تكون العظام يتطلب كمية كافية من الكالسيوم للحصول على ذروة العظام المثالية، وتحسين تمعدن العظام، والحفاظ على صحة العظام، ويجب تعديل الجرعة وفقًا لكمية الكالسيوم التي يتناولها السكان وذلك لمنع فرط كلس الدم[84].

يسهل فيتامين د امتصاص الكالسيوم ويمكن أن يعمل مباشرة على الخلايا البانية للعظم والخلايا العظمية لتعزيز تمعدن العظام ومنع ارتشاف العظم[52].

تساعد ممارسة تمارين رفع الأثقال على تحفيز تكوين العظام، وبالإضافة إلى ذلك، ينبغي تشجيع الإقلاع عن التدخين وتجنب تناول الكحول[85].

- **عوامل مضادة للامتصاص**

تعد البيسفوسفونات كأليندرونات، وحمض الزوليدرونيك، والإيباندرونات، والريسدرونات الخط الأول في علاج هشاشة العظام ويمكن استخدامها في المرضى يملكون وظائف كلية طبيعية[86].

تتحد البيسفوسفونات مع الهيدروكسي أباتيت على سطح العظام، مما يمنع إطلاق السيتوكينات التي من شأنها تنشيط الخلايا الكاسرة للعظم بشكل طبيعي، ونتيجة لذلك لا تستطيع الخلايا الكاسرة للعظم التفاعل مع العظام وتتعرض لزيادة في الموت الخلوي المبرمج، مما يؤدي إلى انخفاض ارتشاف العظم[87].

- **مثبطات RANKL**

الدينوزوماب: وهو جسم مضاد أحادي النسيلة بشري بالكامل لـ RANKL يمنع RANKL من تنشيط مستقبله على الخلايا الكاسرة للعظم وسلائف الخلايا الكاسرة للعظم، مما يؤدي إلى تثبيط ارتشاف العظم وزيادة في كتلة العظام، وبالمقارنة مع البيسفوسفونات يمكن للدينوزوماب تحسين كثافة المعادن في العظام القشرية والإسفنجية بسرعة أكبر، وتقليل خطر الكسور[82].

- **المعالجة المعيضة بالأستروجين**
- **المعالجة بالكالسيتونين**

تلعب دور في تنظيم استقلاب الكالسيوم، حيث يمنع الكالسيتونين تكاثر الخلايا الكاسرة للعظم، ويرتبط بها مباشرة عبر مستقبلات الكالسيتونين لتقليل نشاط الخلايا الكاسرة للعظم[88].

- **مثبطات كاثيبسين ك**

يعمل الكاثيبسين K بشكل رئيسي على تحلل الكولاجين من النوع الأول في أنسجة العظام[89] كما أنه يعزز تعطيل وتدهور العوامل غير الكولاجينية، مثل أوستيوكالسين، أوستيوبونتين، أوستونيكتين، بروتيوغليكان، وعوامل النمو ذات الصلة في أنسجة العظام[52].

- **العوامل البنائية**

تشمل العوامل البنائية كل من الTeriparatide وAbaloparatide.

Teriparatide: هو هرمون جارات الدرق البشري، ويُعطى على شكل 20 ميكروغرام يوميًا عن طريق الحقن تحت الجلد ،ولا يعد الخط الأول المستخدم في علاج هشاشة العظام الثانوية، ولكن يمكن استخدامه في هشاشة العظام الناجمة عن االستيروئيدات، أو المرضى الذين يعانون من هشاشة العظام الشديدة ولديهم مضاد استطباب للبيسفوسفونات أو الذين فشلوا في طرق العلاج الأخرى.

يعرف الأبالوباراتيد كجزيء ببتيدي مرتبط بهرمون الغدة الدرقية، حيث ثبت له تأثيرً باني للعظم، كما أنه يحفز تكوين العظام، ويتم إعطاؤه على شكل حقنة تحت الجلد يوميًا بمقدار 80 ميكروجرام، وقد تمت الموافقة مؤخرًا على استخدامه كعلاج لهشاشة العظام لدى الذكور[85 86].

- **الأجسام المضادة للسكروتين**

روموسوزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة ضد السكليروتين، حيث يحسن هشاشة العظام عن طريق تقليل تعبير السكليروتين أو عن طريق تثبيط تأثيره على مسار إشارات Wnt في بانيات العظم.[41]

- **الأدوية ثنائية الاتجاه في هشاشة العظام**

رانيلات السترونتيوم هو دواء ملح السترونتيوم المستخدم في العلاج السريري[90] ، والذي أثبت فعالية أكبر في علاج هشاشة العظام بعد انقطاع الطمث من 25–هيدروكسي فيتامين د[91].

الفصل الثاني: حمض البول

أولاً: تعريف

يظهر إفراز الفضلات النيتروجينية من الجسم في ثلاثة أشكال: اليوريا والأمونيا وحمض البول[92].

يعد حمض البول المنتج النهائي لاستقلاب البيورين (ناتج عن تحلل الأدينين والجوانين)، حيث يتم تصنيع الجزء الأكبر منه داخليا، ويأتي جزء صغير منه من مصادر خارجية[93].

ثانياً: فيزيولوجيا حمض البول

يتم إنتاج حمض البول ضمن أعضاء وأنسجة الجسم المختلفة، مثل الكبد والأمعاء والعضلات والكلى والبطانة الوعائية، حيث من المعروف أن الأحماض النووية الأدينين والجوانين في هذه الخلايا تتحلل أخيرًا إلى حمض البول[94].

تشمل التفاعلات الكيميائية المعقدة المشاركة في تصنيع حمض البول على مسارين محتملين – تحلل الأدينين والجوانين، على التوالي:

مسار الأدنين:

- يتم تحويل أحادي فوسفات الأدينوزين بواسطة النيوكليوتيداز إلى الأدينوزين، والذي يتم تحويله بواسطة فسفوريلاز النيوكليوسيد البيورين إلى الأدينين، والذي يتحلل بدوره إلى هيبوكسانثين من خلال عملية إزالة الأمين.
- يمكن أن يقدم أحادي فوسفات الأدينوزين أيضًا تفاعل تمييع، حيث يتم تحويله إلى إينوزين أحادي الفوسفات الذي يتحول بواسطة النيوكليوتيداز إلى إينوزين، حيث يتحلل الإينوزين بشكل أكبر بواسطة فسفوريلاز نوكليوزيد البيورين إلى هيبوكسانثين.
- يتحول الهيبوكسانثين الناتج تحت تأثير أوكسيديز الكزانثين إلى الكزانثين[95].

مسار الجوانين:

- يتم تحويل غوانوزين أحادي الفوسفات بواسطة النيوكليوتيدات إلى غوانوزين، والذي يتم تحويله بواسطة فسفوريلاز نوكليوسيد البيورين إلى جوانين، والذي بدوره يتحلل إلى الكزانثين من خلال إزالة الأمين.
- يمكن أن يقدم غوانوزين أحادي الفوسفات تفاعل تمييع، حيث يتم تحويله إلى كزانثوزين أحادي الفوسفات، والذي يتم تحويله بواسطة النيوكليوتيداز إلى كزانثوزين، والذي بدوره يتحلل بشكل أكبر بواسطة فسفوريلاز نوكليوزيد البيورين إلى كزانثين[95].

يتأكسد الكزانثين الناتج من خلال مسار الأدينين والجوانين تحت تأثير كزانثين أوكسيداز إلى حمض البول، والذي يوجد في الظروف الفيزيولوجية الطبيعية للجسم البشري على شكل يورات، مع النطاق الطبيعي التالي لمستويات حمض البول، والذي يختلف عند الرجال والنساء حيث يبلغ 2.5–7.0 ملجم/ديسيلتر عند الذكور و1.5–6.0 ملجم/ديسيلتر عند الإناث، على التوالي والذي يحول اليورات بسهولة إلى حمض الألانتويك والأمونيا، مما يسمح بإفرازه عن طريق الكليتين (حوالي 200–300 مجم / يوم)[95].

يعد الكزانثين دي هيدروجيناز الشكل الأكثر شيوعًا لـ الكزانثين أوكسي ريدوكتاز، ومن خلال عملية التحويل الى حمض البول يتطور شكل مخفض من نيوكليوتيد النيكوتيناميد الأدينين في الحالات التي يحدث فيها تعرض لبيئة ناقصة الأكسجة، مثل فشل القلب المتقدم، والاضطرابات الرئوية، والإنتان، والتسمم، وغيرها، عندها سيتم تحويل الكزانثين دي هيدروجيناز إلى الكزانثين أوكسيداز[96].

ثالثاً: الفيزيولوجيا المرضية لحمض البول

ينتج حمض البول عن تحلل البيورين عند درجة الحموضة الفيزيولوجية الطبيعية البالغة 7.4، حيث يدور حمض البول في شكل اليورات المتأينة.

يحدث استقلاب البيورين بشكل رئيسي في الكبد، ولكن يمكن أيضًا إنتاجه في أي نسيج آخر يحتوي على الكزانثين أوكسيداز (الأمعاء)، ويتم طرح حوالي ثلثي حمض البول عبر الكليتين، بينما يطرح الثلث الباقي عبر الأمعاء، حيث يتم تصفية حمض البول وإفرازه وإعادة امتصاص 90% منه بواسطة الكليتين [97].

يزداد إنتاج اليورات بسبب الأنظمة الغذائية الغنية بالبيورين، وإنتاج البيورين داخليًا، وارتفاع معدل تدرك الخلايا، وهو مسؤول عن فرط حمض بول الدم.

تشمل الأطعمة الغنية بالبيورين جميع اللحوم ولكن على وجه التحديد لحوم الأعضاء (الكلى والكبد والخبز الحلو) ولحوم الطرائد وبعض المأكولات البحرية والبيرة الغنية بالبيورين التي تزيد من مستويات حمض البول عن طريق تقليل إفرازه بواسطة الكليتين.

يمكن تسريع الإنتاج الداخلي للبيورين عن طريق نشاط أنزيم الفسفوريبوزيل بيروفوسفات بالإضافة إلى وجود خلل في الأنزيم التنظيمي هيبوكسانثين فسفوريبوزيل ترانسفيراز كما في حالات الانهيار المتسارع للخلايا أو موتها مثل انحلال الربيدات، وانحلال الدم، وانحلال الأورام التي يمكن أن تكون مصدرًا للبيورين، وبالتالي زيادة إنتاج اليورات.

يحدث إفراز اليورات في المقام الأول في الكليتين وهو مسؤول عن فرط حمض بول الدم في 90٪ من الأفراد ويبدو أن نقص الإفراز ناجم عن مزيج من انخفاض الرشح الكبي، وانخفاض الإفراز الأنبوبي، وتعزيز إعادة الامتصاص الأنبوبي.

يمكن أن يؤدي الانخفاض الحاد أو المزمن في الرشح الكبي إلى فرط حمض بول الدم ويتم التحكم في إعادة الامتصاص الأنبوبي القريب لحمض البول بواسطة ناقل حمض البول، ويمكن تحفيز هذا النقل عن طريق الأحماض العضوية (اللاكتات والأسيتواسيتات، وبيتا هيدروكسي بويترات)، والأدوية (النياسين، بيرازيناميد، إيثامبوتول، السيكلوسبورين، والعلاج الكيميائي) وانخفاض حجم السائل خارج الخلية مما يؤدي إلى فرط حمض بول الدم[98].

رابعاً: المسببات

- الإفراط في إنتاج حمض البول:

✓ نظام غذائي غني بالبيورين.

✓ خطأ في استقلاب البيورين: إما نقص إنزيم فسفوريبوزيل ترانسفيراز هيبوكزانثين، أو زيادة نشاط إنزيم فسفوريبوزيل بيروفوسفات.

✓ انهيار الخلايا أو موتها: أمراض التكاثر اللمفاوي، مرض تكاثر النخاع، كثرة الحمر الحقيقية، مرض باجيت، الصدفية، تحلل الورم، انحلال الدم، انحلال الربيدات، ممارسة الرياضة[99].

- انخفاض إفراز حمض البول: القصور الكلوي الحاد أو المزمن، الحماض (الحماض اللبني، الحماض الكيتوني)، نقص حجم الدم، الأدوية / السموم (مدرات البول، النياسين، بيرازيناميد، إيثامبوتول، السيكلوسبورين، البريليوم، الساليسيلات، الرصاص، الكحول)، الساركوئيد، فرط نشاط جارات الدرق، قصور الغدة الدرقية، متلازمة بارتر، متلازمة داون[100].

خامساً: التقييم المخبري

المجال الطبيعي: 2.5–7.0 ملجم/ديسيلتر عند الذكور.

1.5–6.0 ملجم/ديسيلتر عند الإناث[95].

سادساً: الأمراض المرتبطة بفرط حمض بول الدم

- النقرس هو اضطراب استقلابي يسمح بتراكم حمض البول في الدم والأنسجة وهذا يؤدي إلى ترسب بلورات اليورات أحادية الهيدرات داخل المفصل حيث عندما تتشبع الأنسجة باليورات، تترسب البلورات. يتعزز تراكم البلورات في البيئات الحامضية والبيئات الباردة، مما يؤدي إلى زيادة ترسب البلورات في المفاصل الطرفية، مثل إصبع القدم الكبير، ويهيمن النقرس على الذكور بنسبة 4:1 بين الرجال والنساء. قد تكون مستويات حمض البول مرتفعة قبل 10 إلى 15 سنة من ظهور المظاهر السريرية لمرض النقرس[101].

- تحصي الكلية بحمض البول، تتم تصفية حمض البول عن طريق الجهاز البولي، ويمكن أن تؤثر ثلاثة عوامل على تكوين حصوات حمض البول، وتشمل هذه العوامل حموضة البول، والجفاف، وفرط حمض بول البول.

يتم تعريف فرط حمض البول على أنه مستويات حمض البول التي تتجاوز 800 ملغ / يوم لدى الرجال و750 ملغ / يوم لدى النساء، ويرتبط غالباً بزيادة المدخول الغذائي ،حيث تشكل حصيات حمض البول 5% إلى 10% من جميع حصيات المسالك البولية[102].

سابعاً: علاج فرط حمض بول الدم

لا يظهر على أغلب المرضى أعراض فرط حمض البول لذلك لا يحتاجون إلى علاج طبي لفرط حمض بول الدم، كما لا تستطب الأدوية الخافضة لحمض البول في المرضى الغير عرضيين إلا في حالة المرضى الذين يخضعون للعلاج الخلوي للأورام الخبيثة لمنع متلازمة تحلل الورم[105 104 103].

الأدوية الخافضة لحمض البول:

• الوبيورينول: يعد من مثبطات الكزانثين أوكسيداز، حيث يستخدم في الوقاية ضد التهاب المفاصل النقرسي، تحصي الكلية، وفرط حمض بول الدم المرتبط بالعلاج الكيميائي.

• البروبينسيد: يثبط URAT1 مما يؤدي إلى زيادة إفراز حمض البول، ويستخدم كخط علاج ثان لمرض النقرس.

• راسبوريكاز: يوريكاز مصنع يحول حمض البول إلى آلانتوين، وهو الشكل الأكثر قابلية للذوبان في الماء ويفرز بسهولة بواسطة الكليتين، ويستخدم في وقاية من فرط حمض بول الدم المرتبط بالعلاج الكيميائي.

الفصل الثالث: حمض البول ودوره في العظام

يرتبط انخفاض كثافة المعادن في العظام (BMD) بالبيئة المؤهبة للأكسدة و الالتهابات[106]، وتنخفض مستويات مضادات الأكسدة في البلازما بشكل ملحوظ لدى النساء المصابات بهشاشة العظام[107].

يرتبط الموت المبرمج المفرط للخلايا العظمية بالإجهاد التأكسدي، مما يسبب خللًا لصالح تكون الخلايا كاسرات العظم مؤدياً إلى زيادة معدل دوران إعادة تشكيل العظام وفقدان العظام، كما تساهم مضادات الأكسدة بشكل مباشر أو غير مباشر عن طريق مقاومة عمل المؤكسدات في تنشيط تمايز الخلايا بانيات العظم وعملية التمعدن وتقليل نشاط الخلايا كاسرات العظم[108].

ربطت العديد من الدراسات الرصدية والعشوائية الخاضعة للرقابة فرط حمض بول الدم مع نتائج صحية متعددة بما في ذلك صحة العظام لدى الأفراد المسنين[109]، وأشارت الأدلة الوبائية إلى أن حمض البول يرتبط بشكل إيجابي مع كثافة المعادن بالعظام ويحمي من هشاشة العظام[110, 111].

كما وجدت أن المستويات الأعلى من حمض البول المصلي ترتبط بارتفاع كثافة المعادن في العظام (على حساب القشرية السميكة وأقطار العظام الأضيق)، وقد تكون عاملاً وقائيًا في استقلاب العظام[112].

وبالنظر إلى العلاقة بين الإجهاد التأكسدي وصحة العظام، فمن المحتمل أن يعتمد الارتباط بين حمض البول وهشاشة العظام على قدرة حمض البول المضادة للأكسدة[113].

يعد حمض البول كاسح قوي لجذور البيروكسيل والهيدروكسيل عندما يكون بمستويات مصلية مرتفعة وهو أحد مضادات الأكسدة الرئيسية للبلازما، والذي قد يحمي الخلايا من الأضرار التأكسدية[7].

يُظهر البشر مستويات عالية من العديد من مضادات الأكسدة الطبيعية المختلفة بما في ذلك الألبومين والبيليروبين وحمض البول ويعد حمض البول الأكثر توافراً، حيث يتم إنتاج حمض البول في مصل الدم غير المتجانس المكون من الكربون والهيدروجين والأكسجين والنيتروجين كمنتج ثانوي نهائي لاستقلاب البيورين البشري وقد تم اقتراح حمض البول في بعض التقارير ليكون ذو تأثير مفيد على كثافة المعادن بالعظام[8, 114].

إن نشاط حمض البول كعامل مضاد اللأكسدة يمكّنه من قمع ارتشاف العظم بوساطة ناقضات العظم وتعزيز تكوين الخلايا البانية للعظم، وبالتالي تعزيز كثافة المعادن في العظام[6] .

يمكن لبعض أنواع مضادات الأكسدة التفاعلية بما في ذلك جذور الهيدروكسيل والأكسجين المفرد أن تساهم في تقليل كثافة المعادن بالعظام، وقدرة حمض البول على تخفيف هذا الضغط قد تمكنها من لعب دور وقائي في هشاشة العظام[103].

البابُ الثالث: القسمُ العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

- **الفصل الأول:** هدف البحث وطريقة إجرائه.
- **الفصل الثاني:** نتائج البحث.
- **الفصل الثالث:** المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة.
- **الفصل الرابع:** الخلاصة والمحددات والتوصيات.

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

أهداف البحث

الهدف الرئيسي:

تحديد العلاقة بين مستويات حمض البول المصلية وكثافة العظام.

الأهداف الثانوية:

- تحديد ارتباط الكثافة العظمية مع العمر ومع Body Mass Index (BMI).
- تحديد ارتباط Z score مع مشعر FRAX.

مناهج البحث وأدواته

تصميم البحث:

- نمط البحث: دراسة مقطعية مستعرضة Cross-Sectional Study.
- مكان الدراسة: مستشفى المواساة الجامعي، ومستشفى الأسد الجامعي في دمشق.
- زمن الدراسة: من أيلول 2022 إلى أيلول 2023 .
- عينة الدراسة: الأفراد المراجعون للعيادة المفصلية في مستشفى المواساة الجامعي.
- حجم العينة: 83 فرداً.

معايير الاشتمال:

- المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 18 و84 سنة.

معايير الاستبعاد:

سيتم استبعاد كل من:

- النساء الحوامل.
- المصابون بأي نوع من أنواع السرطانات.
- المصابون بالداء السكري.
- المصابون بفرط نشاط الدرق.

- المصابون بالقصور الكلوي.
- المعالجون بأحد الأدوية التالية: البسفوسفونات، الستيروئيدات، الهيبارين، مضادات الاختلاج، الباربيتورات، الأدوية الكيميائية في علاج السرطان، مثبطات المناعة، الليثيوم، بروجسترون طويل الأمد، شادات الأقناد، الوبرينول، الكولشيسين، المدرات، السيلاسيلات، بروبنسيد.

طريقة الدراسة

- بدأ جمع العينات من تاريخ الموافقة على البحث وحتى الوصول الى الحد المطلوب من المرضى وأُخذت الموافقة المستنيرة من جميع المرضى المشاركين في الدراسة.
- أُخذت العينات بطريقة الاعتيان العشوائي البسيط وذلك بعد مراعاة معايير الاشتمال والاستبعاد، ومن ثم قصة سريرية مفصلة مع المعلومات التالية العمر والجنس وحالة التدخين والنشاط الفيزيائي والطول والوزن وحساب مشعر كتلة الجسم BMIبنسبة وزن الجسم بالكيلوغرام إلى مربع الطول بالمتر.
- تم التعبير عن التدخين عبر مدخن وغير مدخن وعن النشاط الفيزيائي عبر وجود نشاط فيزيائي وعدم وجود نشاط فيزيائي.
- تم جمع معلومات الكثافة العظمية Bone Mineral Density (BMD) من خلال جهاز MEDIX DR (Dual-energy X-ray absorptiometry(DXA)) للعمود القطني من الفقرة القطنية الأولى وحتى الفقرة القطنية الرابعة ومجموع الفقرات القطنية وعنق الفخذ ومجموع عنق الفخذ.
- تم جمع التحاليل المخبرية التالية: حمض البول Uric Acid (UA)، الكلس Calcium(Ca)، الفوسفور Phosphorus(P) ، الفوسفاتاز القلوية Alkaline Phosphatase(ALP)، فيتامين د 25 hydroxy Vitamin D.
- تم حساب مشعر FRAX.

تحليل البيانات

- بُوّبت بيانات المرضى وأُدخلت إلى الحاسوب، ومن ثم تمت الاستفادة من برنامج SPSS إصدار (25) في تحليل هذه البيانات، وأُعتمد على الأساليب الإحصائية الآتية في التحليل:

1. **الإحصاء الوصفي:** أُعتمد على التّكرار والأشكال البيانية لتحليل المتغيّرات الفئوية، وأُستخدمت مقاييس النّزعة المركزية مثل المتوسّط الحسابي والانحراف المعياري والمجال والوسيط لتحليل المتغيرات المستمرة.
2. **الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):** يهدف هذا الجزء من التحليل إلى عرض النتائج وتفسيرها والاستدلال بها بغية الوصول إلى هدف الدراسة، وذلك من خلال إجراء الاختبارات الآتية:
   - معامل بيرسون Pearson Correlation: لمعرفة مدى قوة العلاقة بين متغيرين كميّين يتوزعان توزعاً طبيعياً، ويفترض أن تكون العلاقة بينهما علاقة خطية (أي تأخذ شكل خط مستقيم)، والهدف من دراسة الارتباط هو تحديد وجود علاقة بين المتغيرين وهل هذه العلاقة سلبية أو إيجابية، ضعيفة أو قوية.
   - معامل سبيرمان Spearman Correlation: لدراسة وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين توزع أحدهما أو كلاهما لا يتبع التوزع الطبيعي.
   - اختبار كاي مربع Chi-square Test: لدراسة معنوية الارتباط بين أي متغيرين وصفيين (لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين وصفيين).
   - تحليل التباين الأحادي One Way Anova: يكشف عن وجود فروق إحصائية (بين عينات مستقلة) في متوسطات أكثر من عينتين.
   - الانحراف الخطي Linear Regression: لدراسة أثر متغير كمي على متغير كمي آخر.

- أُعتُمد في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية 5% (0.05) وهو المستوى المعتمد في الدراسات، في حال كانت قيمة الدّلالة الإحصائية P–Value أكبر من 5% فلا يوجد فروق هامة إحصائياً في تقييم الفروق والعلاقات، أمّا في حال قيمة الدّلالة الإحصائية أصغر من 5% فيوجد فروق هامة إحصائياً في تقييم الفروق والعلاقات.

الموافقة المستنيرة

- **عنوان البحث:** العلاقة بين مستويات حمض البول والكثافة العظمية لدى المراجعين لمشافي جامعة دمشق.
- **اسم الباحث:** حسان حبيب حسن.
- **تفسير الإجراءات:** ستؤخذ المعلومات المتعلقة بالهوية الشخصية والسوابق والتحاليل المطلوبة من وثيقة المشفى.
- **المخاطر والإزعاجات:** لا يوجد.
- **الانسحاب من البحث:** إن المشاركة في هذا البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب من الدراسة من دون أن يترتب على ذلك أي نتيجة.
- **السرية:** جميع المعلومات التي ستجمع في أثناء الدراسة سرية لن يطلع عليها إلا القائمون على البحث.
- **التكلفة:** لا توجد أي تكاليف مادية مطلوبة من المشاركين بالبحث كما لا توجد مكافآت مادية مقابل المشاركة.
- **الموافقة:** بعد الاطلاع على ما سبق، توقيعك أدناه إقرار بموافقتك على المشاركة بالبحث.

اسم المشارك: توقيع المشارك : التاريخ: توقيع الباحث:

الاستمارة البحثية

اسم المريض		**العمر**	
رقم العينة		**الجنس**	
الوزن		**الطول**	
BMI		**تناول الكحول**	□ نعم □ لا
التدخين	□ مدخن	□ غير مدخن	
النشاط الفيزيائي (مشي)	□ يوجد	□ لا يوجد	
السوابق المرضية		**حمل حالي**	□ نعم □ لا
السوابق الدوائية			
نتائج الكثافة العظمية			

الفصل الثاني: نتائج البحث

الجزء الأول: التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة

بلغ عدد المرضى 83 مريض توزعوا بين 58 أنثى و25 ذكر، 9 منهم فقط مدخنون بينما 74 غير مدخنين، بينما لم يكن أي منهم كحوليين.

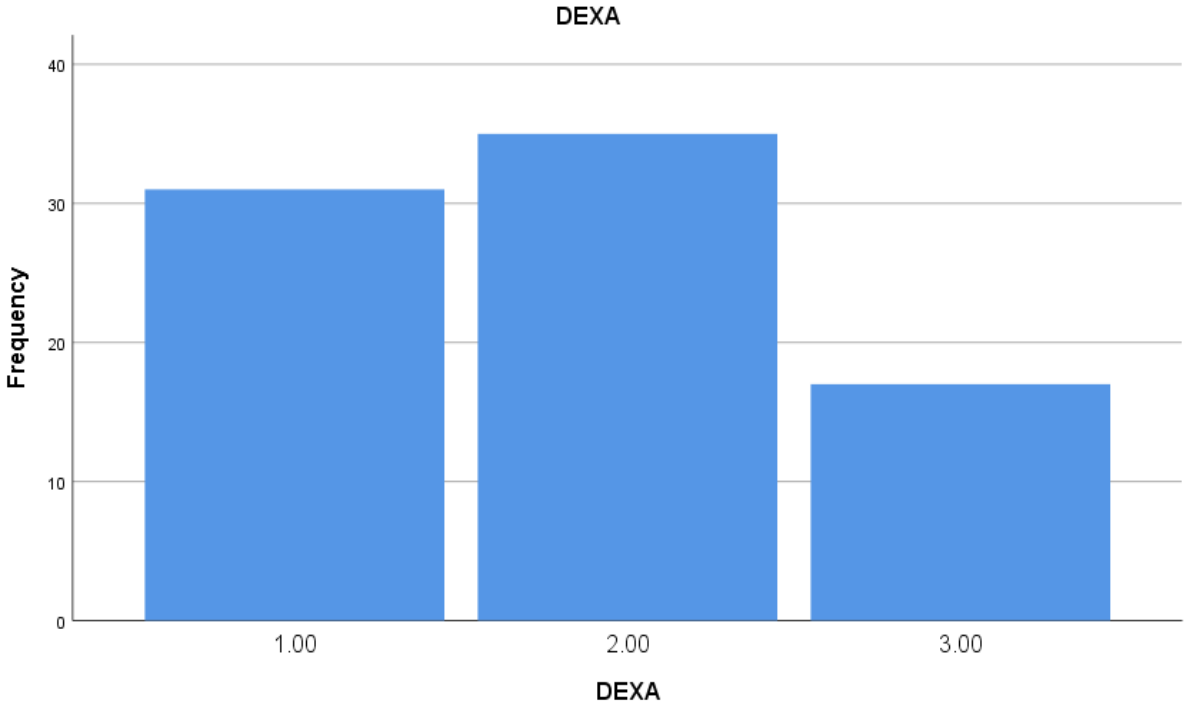
تراوح عمر المرضى بين 19 و69سنة. كان المتوسط الحسابي للعمر 46.2 ±14.1.

متوسط أطوال المرضى 165.9±9.1 سم ومتوسط أوزانهم 70.1±10.4 كغ، فكان متوسط BMI 25.4±3.6.

متوسط حمض البول كان 4.32±1.36، أما متوسط الكلس فبلغ 9.3±0.48، متوسط الفوسفور 3.57±0.65، متوسط الفوسفاتاز القلوية 95.46±47.57، متوسط فيتامين د 25.42±12.39، متوسط الألبومين 4.222±0.51.

نسب توزع مرضى الكثافة العظمية حسب تعريف الهشاشة: طبيعي 31، osteopenia 35، osteoporosis 17 كما يظهر في الشكل 4.

مشعر خطورة الكسور FRAX:50 شخص كانوا منخفضي الخطورة، 20 متوسطي الخطورة، 13 عاليي الخطورة.



الشكل 4: توزع فئات الكثافة العظمية للفقرات القطنية (1 ترمز للطبيعي، 2 ترمز ل osteopenia، 3 ترمز ل osteoporosis)

1- القيم الإحصائية الوصفية للمتغيرات الكمية المدروسة.

جدول 1: القيم الإحصائية الوصفية للمتغيرات الكمية

	المتوسط	الانحراف المعياري	الوسيط	القيمة الأدنى	القيمة الأعلى
العمر	46.23	14.15	49	19	69
الطول	165.93	9.10	165	148	188
الوزن	70.19	10.45	68	44	104
BMI	25.49	3.67	25.32	19.3	39.6
حمض البول	4.32	1.36	4.4	1.9	8.2
الكلس	9.31	0.48	9.3	8	10.2
الفوسفور	3.57	0.65	3.5	2.1	5.2
الفوسفاتاز القلوية	95.46	47.5	89	17	254
فيتامين د	25.24	12.39	25	3.48	49
الألبومين	4.22	0.51	4.3	2.9	5.4
T score L1	-1.33	1.22	-1.3	-4.0	0.9
T score L2	-1.21	1.28	-1.2	-4.3	2.2
T score L3	-1.30	1.23	-1.2	-4.3	2.2
T score L4	-1.34	1.14	-1.4	-4.9	0.4
T score total L	-1.06	0.93	-1.0	-3.2	0.2
T score neck	-0.84	0.93	-0.6	-2.9	0.8
T score total neck	-0.91	0.95	-0.7	-3.0	0.5

2- توزع مجموعات الكثافة العظمية بين الجنسين.

جدول 2: توزع مجموعات الكثافة العظمية بين الجنسين

الجنس	نساء	رجال
T-score		
Normal	14	17
Osteopenia	28	7
osteoporosis	16	1

3- توزع مجموعات الكثافة العظمية على مجموعات BMI.

جدول 3: توزع مجموعات الكثافة العظمية على مجموعات BMI

T-score lumbar	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
BMI			
Normal	20	13	4
overweight	9	17	10
Obese	2	5	3

الجزء الثاني: التحليل الاستدلالي لمتغيرات الدراسة

1- ارتباط المتغيرات مع متغير تعريف الهشاشة العظمية.

- ارتباط متغير الكثافة مع العمر:

بقياس الارتباط عن طريق معامل سبيرمان كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع BMI:

بقياس الارتباط عن طريق معامل سبيرمان كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع حمض البول:

بقياس الارتباط عن طريق معامل سبيرمان كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الكلس:

بقياس الارتباط عن طريق معامل سبيرمان لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفور:

بقياس الارتباط عن طريق معامل سبيرمان كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفاتاز القلوية:

بقياس الارتباط عن طريق معامل سبيرمان لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع فيتامين د:

بقياس الارتباط عن طريق معامل سبيرمان كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الألبومين:

بقياس الارتباط عن طريق معامل سبيرمان لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

2- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score Total Lumbar.

- ارتباط متغير T-score مع العمر:

بقياس الارتباط بين العمر وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع BMI:

بقياس الارتباط بين BMI وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع حمض البول:

بقياس الارتباط بين حمض البول وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T–score مع الكلس:

بقياس الارتباط بين الكلس وT–scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T–score مع الفوسفور:

بقياس الارتباط بين الفوسفور وT–scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T–score مع الفوسفاتاز القلوية:

بقياس الارتباط بين الفوسفاتاز القلوية وT–scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T–score مع فيتامين د:

بقياس الارتباط بين فيتامين د وT–scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T–score مع الألبومين:

بقياس الارتباط بين الألبومين وT–scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغيرT–score مع الجنس:

بقياس الارتباط بين الجنس وT–scoreعن طريق كاي مربع كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

ارتباط متغير Z–score للفقرات القطنية مع مشعر FRAX:

بقياس الارتباط بين مشعر FRAX وZ–scoreعن طريق معامل سبيرمان كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

جدول 4: توزع فئات مشعر FRAX على فئات الكثافة العظمية

	Z-score Lumbar			
		طبيعي	Osteopenia	Osteoporosis
FRAX	قليلي الخطورة	43	7	0
	متوسطي الخطورة	15	5	0
	عاليي الخطورة	5	7	1

3- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score L1.

- ارتباط متغير T-score مع العمر:

بقياس الارتباط بين العمر وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع BMI:

بقياس الارتباط بين BMI وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع حمض البول:

بقياس الارتباط بين حمض البول وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الكلس:

بقياس الارتباط بين الكلس وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفور:

بقياس الارتباط بين الفوسفور وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفاتاز القلوية:

بقياس الارتباط بين الفوسفاتاز القلوية وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع فيتامين د:

بقياس الارتباط بين فيتامين د وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الألبومين:

بقياس الارتباط بين الألبومين وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

ارتباط متغير Z-score للفقرة القطنية الأولى مع مشعر FRAX:

بقياس الارتباط بين مشعر FRAX وZ-scoreعن طريق معامل سبيرمان كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

4- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score L2.

- ارتباط متغير T-score مع العمر:

بقياس الارتباط بين العمر وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع BMI:

بقياس الارتباط بين BMI وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع حمض البول:

بقياس الارتباط بين حمض البول وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الكلس:

بقياس الارتباط بين الكلس وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفور:

بقياس الارتباط بين الفوسفور وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفاتاز القلوية:

بقياس الارتباط بين الفوسفاتاز القلوية وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع فيتامين د:

بقياس الارتباط بين فيتامين د وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الألبومين:

بقياس الارتباط بين الألبومين وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

ارتباط متغير Z-score L2 مع مشعر FRAX:

بقياس الارتباط بين مشعر FRAX وZ-scoreعن طريق معامل سبيرمان كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

5- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score L3.

- ارتباط متغير T-score مع العمر:

بقياس الارتباط بين العمر وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع BMI:

بقياس الارتباط بين BMI وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع حمض البول:

بقياس الارتباط بين حمض البول وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الكلس:

بقياس الارتباط بين الكلس وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفور:

بقياس الارتباط بين الفوسفور وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفاتاز القلوية:

بقياس الارتباط بين الفوسفاتاز القلوية وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع فيتامين د:

بقياس الارتباط بين فيتامين د وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الألبومين:

بقياس الارتباط بين الألبومين وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

ارتباط متغير Z-score L3 مع مشعر FRAX:

بقياس الارتباط بين مشعر FRAX وZ-scoreعن طريق معامل سبيرمان كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

6- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score L4.

- ارتباط متغير T-score مع العمر:

بقياس الارتباط بين العمر وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع BMI:

بقياس الارتباط بين BMI وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع حمض البول:

بقياس الارتباط بين حمض البول وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الكلس:

بقياس الارتباط بين الكلس وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفور:

بقياس الارتباط بين الفوسفور وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفاتاز القلوية:

بقياس الارتباط بين الفوسفاتاز القلوية وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع فيتامين د:

بقياس الارتباط بين فيتامين د وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الألبومين:

بقياس الارتباط بين الألبومين وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

ارتباط متغير Z-score L4 مع مشعر FRAX:

بقياس الارتباط بين مشعر FRAX وZ-scoreعن طريق معامل سبيرمان كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

7- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score neck.

- ارتباط متغير T-score مع العمر:

بقياس الارتباط بين العمر وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع BMI:

بقياس الارتباط بين BMI وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع حمض البول:

بقياس الارتباط بين حمض البول وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الكلس:

بقياس الارتباط بين الكلس وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفور:

بقياس الارتباط بين الفوسفور وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفاتاز القلوية:

بقياس الارتباط بين الفوسفاتاز القلوية وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع فيتامين د:

بقياس الارتباط بين فيتامين د وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الألبومين:

بقياس الارتباط بين الألبومين وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

ارتباط متغير Z-score ل neck مع مشعر FRAX:

بقياس الارتباط بين مشعر FRAX وZ-scoreعن طريق معامل سبيرمان كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

8- ارتباط المتغيرات مع متغير T-score total neck.

- ارتباط متغير T-score مع العمر:

بقياس الارتباط بين العمر وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع BMI:

بقياس الارتباط بين BMI وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع حمض البول:

بقياس الارتباط بين حمض البول وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الكلس:

بقياس الارتباط بين الكلس وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفور:

بقياس الارتباط بين الفوسفور وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الفوسفاتاز القلوية:

بقياس الارتباط بين الفوسفاتاز القلوية وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع فيتامين د:

بقياس الارتباط بين فيتامين د وT-scoreعن طريق معامل بيرسون كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

- ارتباط متغير T-score مع الألبومين:

بقياس الارتباط بين الألبومين وT-scoreعن طريق معامل بيرسون لم يكن هناك ارتباط (P أكبر من 5%).

- ارتباط متغيرT-score مع الجنس:

بقياس الارتباط بين الجنس وT-scoreعن طريق كاي مربع كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

ارتباط متغير Z-score ل Total neck مع مشعر FRAX:

بقياس الارتباط بين مشعر FRAX وZ-scoreعن طريق معامل سبيرمان كان هناك ارتباط (P أقل من 5%).

9- علاقة التدخين مع متغير تعريف الهشاشة العظمية.

بدراسة الارتباط بين التدخين ومتغير تعريف الهشاشة العظمية عن طريق اختبار كاي مربع وجد أن المتغيرين مستقلين (p value أكبر من 5%) ولا يوجد علاقة ارتباط بينهما كما يظهر في الجدول 5.

جدول 5: علاقة التدخين مع تعريف الهشاشة العظمية

		التدخين	
		No	Yes
الكثافة العظمية	normal	28	3
	osteopenia	32	3
	osteoporosis	14	3

10- علاقة متغير تعريف الهشاشة العظمية مع النشاط الفيزيائي (المشي).

باختبار علاقة متغير تعريف الهشاشة مع النشاط الفيزيائي (المشي) عن طريق اختبار كاي مربع لم نجد أي علاقة ذات دلالة بينهما (P أكبر من 5%).

جدول 6: علاقة تعريف الهشاشة العظمية مع النشاط الفيزيائي

	طبيعي	osteopenia	osteoporosis
لا يوجد نشاط	**14**	**17**	**8**
يوجد نشاط	**17**	**18**	**9**

11- دراسة الفروق في قيم حمض البول بين مجموعات الكثافة العظمية حسب التعريف.

باستخدام اختبار One Way Anova لدراسة الفرق في متوسط حمض البول بين مجموعات الكثافة الثلاث (طبيعي، osteopenia، osteoporosis) وجدنا أن هناك فرق في المتوسطات وأن قيم حمض البول أعلى في الكثافة الطبيعية من osteopenia وosteoporosis ولكن لا فرق في المتوسط بين مجموعتي osteopenia وosteoporosis.

جدول رقم 7: توصيف One Way Anova لمقارنة فرق المتوسطات لقيم حمض البول بين مجموعات الكثافة العظمية

	Sum of squares	df	Mean square	F	P value
Between groups	62.196	2	31.098	27.360	0.000
Within groups	90.930	80	1.137		
total	153.126	82			

جدول رقم 8: اختبار post hoc للمقارنة بين مجموعات الكثافة العظمية وحمض البول

		Mean Difference	Std. Error	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound
normal	osteopenia	1.476774193548387*	.251797183758021	.858550736862773	2.094997650234000
	osteoprosis	2.179127134724858*	.311623906209050	1.382621213073692	2.975633056376024
osteopenia	normal	-1.476774193548387*	.251797183758021	-2.094997650234000	-.858550736862773
	osteoprosis	.702352941176471	.345565044814614	-.173210805785314	1.577916688138257
osteoporosis	normal	-2.179127134724858*	.311623906209050	-2.975633056376024	-1.382621213073692

12- دراسة الفروق في قيم Z-score للفقرات القطنية بين مجموعات مشعر FRAX الثلاثة.

باستخدام اختبار One Way Anova لدراسة الفرق في Z-score للفقرات القطنية بين مجموعات مشعر FRAX الثلاثة وجدنا أن هناك فرق في المتوسطات وأن قيم Z-score أعلى في قليلي الخطورة من متوسطي وعاليي الخطورة ولكن لايوجد فرق في المتوسط بين مجموعتي متوسطي وعاليي الخطورة.

13- دراسة الفروق في قيم BMI بين مجموعات الكثافة العظمية الثلاثة.

عن طريق اختبار One Way Anova وجدنا أن هناك فرق بين متوسطات BMI بين مجموعات الكثافة الثلاثة وأن قيم BMI أقل في مجموعة الكثافة الطبيعية منه في مجموعتي osteopenia وosteoporosis، ولم نجد فرق في المتوسط بين مجموعتي osteopenia وosteoporosis.

جدول رقم 9: **توصيف** One Way Anova لمقارنة فرق المتوسطات في قيم الBMI

بين مجموعات الكثافة العظمية

	Sum of squares	df	Mean square	F	P value
Between groups	128.218	2	64.109	5.235	0.007
Within groups	979.702	80	12.246		
total	1107.920	82			

جدول رقم 10: اختبار post hoc للمقارنة بين مجموعات الكثافة العظمية والBMI

		Mean Difference	Std. Error	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound
normal	osteopenia	-2.234156682027656*	.861991311455787	-4.351808897194935	-.116504466860377
	osteoprosis	-3.032694497153702*	.982107849310523	-5.530113108380363	-.535275885927042
osteopenia	normal	2.234156682027656*	.861991311455787	.116504466860377	4.351808897194935
	osteoprosis	-.798537815126046	1.039368624687414	-3.426789667145077	1.829714036892984
osteoporosis	normal	3.032694497153702*	.982107849310523	.535275885927042	5.530113108380363
	osteopenia	.798537815126046	1.039368624687414	-1.829714036892984	3.426789667145077

14- دراسة الفروق في قيم فيتامين د بين مجموعات الكثافة العظمية الثلاثة.

عن طريق اختبار One Way Anova وجدنا أن هناك فرق بين متوسطات قيم فيتامين د وبين مجموعات الكثافة الثلاثة وأن قيم الفيتامين د أعلى في مجموعة الكثافة الطبيعية منه في مجموعتي osteopenia وosteoporosis، ولم نجد فرق في المتوسط بين مجموعتي osteopenia وosteoporosis.

جدول رقم 11: توصيف One Way Anova لمقارنة فرق المتوسطات في قيم الفيتامين د بين مجموعات الكثافة العظمية

	Sum of squares	df	Mean square	F	P value
Between groups	2919.947	2	1459.974	12.063	0.000
Within groups	9682.355	80	121.029		
total	12602.302	82			

جدول رقم 12: اختبار post hoc للمقارنة بين مجموعات الكثافة العظمية وقيم الفيتامين د

		Mean Difference	Std. Error	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound
normal	osteopenia	10.599622119815670*	2.69545495625296 3	3.978047903277666	17.2211963363536 75
	osteoprosis	14.530075901328274*	3.11230554913683 9	6.610363714830844	22.4497880878257 06
osteopenia	normal	-10.599622119815670*	2.69545495625296 3	-17.221196336353675	-3.97804790327766 6
	osteoprosis	3.930453781512604	3.30807580022515 6	-4.438155675194206	12.2990632382194 14
osteoporosis	normal	-14.530075901328274*	3.11230554913683 9	-22.449788087825706	-6.61036371483084 4
	osteopenia	-3.930453781512604	3.30807580022515 6	-12.299063238219414	4.43815567519420 6

15- الانحراف الخطي Linear regression بين متغير تعريف الهشاشة العظمية وباقي المتغيرات الكمية.

بدراسة الانحراف الخطي بين متغير تعريف الهشاشة العظمية ومتغيرات العمر والطول والوزن والBMI وحمض البول بالإضافة للكلس والفوسفور والفوسفاتاز القلوية وفيتامين د والألبومين، وجدنا أن هذه المتغيرات تحدد 65% من القيمة التنبؤية للهشاشة العظمية وأنه يوجد علاقة ذات دلالة بينها وبين كل المتغيرات مع عدا الوزن والطول والفوسفاتاز القلوية والألبومين.

كانت العلاقة طردية بين متغير الهشاشة وكل من حمض البول والفوسفور وفيتامين د، أي كلما زادت قيم هذه المتغيرات تحسنت قيمة الكثافة العظمية.

بينما كانت العلاقة عكسية مع كل من العمر وBMI والكلس، أي كلما زادت قيم هذه المتغيرات نقصت قيمة الكثافة العظمية.

الفصل الثالث: المناقشة

أجريت الدراسة على 83 مريضاً، حيث شملت المرضى المراجعين للعيادة المفصلية في مشفى المواساة الجامعي، ومشفى الأسد الجامعي.

بلغ عدد الذكور المشاركين 25 ذكر بنسبة 31.25% من المجمل، وعدد الاناث المشاركين 58 أنثى بنسبة 69.87% من المجمل، تم توزيع المرضى في ثلاث فئات حسب الكثافة العظمية وبلغ عدد المرضى الطبيعيين 31، والمرضى منخفضي الكثافة العظمية 35، ومرضى تخلخل العظام 17.

تم اجراء تحليل حمض البول للمرضى المذكورين في الفئات السابقة، ومقارنة العلاقة بين مستويات حمض البول في الدم وعلاقته بكثافة العظام حسب كل فئة ومقارنة مشعر الكسور العظمية FRAX مع نتائج الz score.

علاقة حمض البول والكثافة العظمية للفقرات القطنية:

بينت الدراسة الحالية:

- ارتباط مهم إحصائيا بين حمض البول والكثافة العظمية حيث لوحظ وجود مستويات عالية من حمض البول لدى المرضى طبيعيي الكثافة العظمية على مستوى الفقرات القطنية، وهذا يتوافق مع دراسة Ibrahim Wisam Nabeel et al[10] المجراة في قطر عام 2021 ودراسة[9] Naleem kaushal et al التي أجريت في الهند عام2018 في حين أن دراسة [11] Zin-Cen et al التي أجريت في تايوان في عام 2022 أظهرت عدم وجود علاقة بين حمض البول والكثافة العظمية في مستوى الفقرات القطنية عند البالغين وكبار السن.
- وجود علاقة خطية طردية بين حمض البول والكثافة العظمية حسب الانحراف الخطي أي كلما زاد مستوى حمض البول في المصل زادت الكثافة العظمية للفقرات، وهذا يتوافق مع دراسة Naleem kaushal et al[9].
-

علاقة حمض البول والكثافة العظمية لعنق الفخذ:

بينت الدراسة الحالية:

- ارتباط مهم احصائياً بين حمض البول والكثافة العظمية لعنق الفخذ، حيث لوحظ وجود مستويات عالية من حمض البول لدى المرضى طبيعيي الكثافة العظمية في هذا الموقع، وهذا يتوافق مع دراسة Xiacong Yao et al[8] التي أجريت في الصين في عام 2020، ودراسة Zin-Cen et al [11] التي أجريت في تايوان في عام 2022.
- وجود علاقة خطية طردية بين حمض البول والكثافة العظمية حسب الانحراف الخطي أي كلما زاد مستوى حمض البول في المصل زادت الكثافة العظمية لعنق الفخذ، وهذا يتوافق مع دراسة Naleem kaushal et al[9].

علاقة حمض البول ومجموع عظام الورك:

بينت الدراسة الحالية:

- ارتباط مهم احصائيا بين حمض البول والكثافة العظمية لمجموع الكثافة العظمية للورك، حيث لوحظ وجود مستويات عالية من حمض البول لدى المرضى طبيعيي الكثافة العظمية في هذا الموقع، وهذا يتوافق مع دراسة Min-zhe Xu et al[12] التي أجريت في الصين عام 2023 و دراسة[9] Naleem kaushal et al التي أجريت في الهند عام2018 في حين أن دراسة[11] Zin-Cen et al التي أجريت في تايوان في عام 2022 أظهرت عدم وجود علاقة بين حمض البول و مجموع الكثافة العظمية للورك .
- وجود علاقة طردية خطية بين حمض البول والكثافة العظمية حسب الانحراف الخطي أي كلما زاد مستوى حمض البول في المصل زادت الكثافة العظمية لمجموع عظام الورك، وهذا يتوافق مع دراسة Naleem kaushal et al [9].

تبين لنا وجود علاقة مهمة احصائيا لمستويات حمض البول مع الكثافة العظمية في كل من الفقرات وعنق الفخذ ومجموع عظام الورك، ويمكن تفسير ذلك أن لحمض البول دور إيجابي مع كثافة المعادن بالعظام ويحمي من هشاشة العظام[110, 111]، حيث وجد أن المستويات العالية من حمض البول المصلي مرتبطة بارتفاع كثافة المعادن في العظام وهي عامل وقائي في استقلاب العظام[112]، وبالنظر إلى العلاقة بين الإجهاد التأكسدي وصحة العظام، فمن المحتمل أن يعتمد الارتباط بين حمض البول وهشاشة العظام على قدرة حمض البول المضادة للأكسدة[113]، فيعد حمض البول كاسح قوي لجذور البيروكسيل والهيدروكسيل عندما يكون بمستويات مصلية مرتفعة وهو أحد مضادات الأكسدة الرئيسية للبلازما، و يحمي الخلايا من الأضرار التأكسدية[7].

علاقة الBMI مع الكثافة العظمية:

بينت الدراسة الحالية وجود ارتباط مهم احصائيا بين مشعر كتلة الجسم والكثافة العظمية لدى المرضى طبيعيي الBMI حيث لوحظ ارتفاع الكثافة العظمية في مواقع مختلفة من الجسم لديهم مقارنة بالمرضى البدينين وزائدي الوزن وهذا يتوافق مع دراسة Min-zhe Xu et al[12] التي بينت وجود علاقة غير خطية للأفراد ذوي المستوى الطبيعي من مشعر كتلة الجسم مع الكثافة العظمية وبأن لحمض البول دور وقائي لديهم في حين لم تظهر أي علاقة عند الأشخاص البدينين وزائدي الوزن[12].

علاقة الكثافة العظمية مع المتغيرات المدروسة:

تم دراسة العلاقة بين الكثافة العظمية وعدة متغيرات وشملت المتغيرات كل من العمر، والطول، والوزن، والكلس، والفوسفور، والالبومين، والفوسفاتاز القلوية والفيتامين د وكانت النتائج كالاتي:

- وجود علاقة طردية بين الكثافة العظمية وكل من حمض البول والفوسفور وفيتامين د، أي كلما زادت قيم هذه المتغيرات تحسنت قيمة الكثافة العظمية.
- وجود علاقة عكسية مع كل من العمر وBMI والكلس، أي كلما زادت قيم هذه المتغيرات نقصت قيمة الكثافة العظمية.
- عدم وجود علاقة بين الكثافة العظمية وكل من الوزن والطول والفوسفاتاز القلوية والألبومين.
- وجود فرق بين متوسطات قيم فيتامين د وبين مجموعات الكثافة الثلاثة وأن قيم الفيتامين د أعلى في مجموعة الكثافة الطبيعية منه في مجموعتي osteopenia وosteoporosis، ولم نجد فرق في

المتوسط بين مجموعتي osteopenia و osteoporosis بالتالي ظهر لدينا دور إيجابي للفيتامين د في تحسين الكثافة العظمية.

علاقة Z-score للفقرات وعنق الفخذ ومجموع عظام الورك مع مشعر FRAX

- وجود فرق في متوسط Z-score لكل من الفقرات القطنية وعنق الفخذ ومجموع عظام الورك مع مجموعات مشعر FRAX الثلاثة ، حيث وجدنا أن قيم Z-score أعلى في قليلي الخطورة من متوسطي وعاليي الخطورة ولكن لا يوجد فرق في المتوسط بين مجموعتي متوسطي وعاليي الخطورة بالتالي وجود دور للقيم المرتفعة من Z-score في التقليل من الخطر المتوق لحدوث الكسور الناجمة عن هشاشة العظام.

الدراسات المرجعية:

الجدول رقم 13: مقارنة بين الدراسة الحالية وبعض الدراسات العالمية

الدراسة	المكان	وصف الدراسة	النتائج
الدراسة الحالية	سورية 2022-2023	تم جمع 83 عينة من المرضى المراجعين لعيادة المفاصل في مشفى المواساة الجامعي خلال عام كامل، واجراء دراسة مقطعية مستعرضة عليهم، وتراوح أعمارهم بين19 و69 سنة وتم دراسة الكثافة العظمية في الفقرات وعنق الفخذ ومجموع عظام الورك وعلاقتها مع حمض البول	_بينت الدراسة وجود علاقة إيجابية طردية بين مستويات حمض البول المرتفعة والكثافة العظمية في عدة مواقع من الجسم حيث كانت الكثافة العظمية أفضل لدى المرضى الذين لديهم مستويات مرتفع من حمض البول مقارنة بالمرضى ذوي المستويات المنخفضة. _بينت الدراسة أيضا، كثافة عظمية أفضل لدى المرضى طبيعيي الBMI مقارنة بالمرضى زائدي الوزن والبدينين. _قد يكون لحمض البول دور وقائي من حدوث نقص في الكثافة العظمية والهشاشة العظمية وربما دور في

			توجيه العلاج المبكر للمرضى. _لم تبين الدراسة دور حمض البول عند الأشخاص البدينين وزائدي الوزن على الكثافة العظمية بالمقارنة مع الأشخاص الذين يملكون مشعر كتلة طبيعي
Xiacong Yao et al. [8]	في الصين 2020	4156 مشاركاً من برنامج المسح الوطني للصحة والتغذية جمعت بياناتهم خلال 7 سنوات (1999–2006) بعمر ≤ 60 عام مع استبعاد مرضى الخباثات أو المعالجين بالألوبيورينول في الشهر السابق لتاريخ المسح درست الكثافة العظمية القطنية فقط	_ وجود علاقة إيجابية بين المستويات المصلية لحمض البول والكثافة القطنية عند المسنين ذوي العرق الأبيض والمكسيكيين الأمريكيين. _تعد مستويات حمض البول المصلية علامة حيوية سريعة الاستجابة للكشف المبكر عن هشاشة العظام وتوجيه العلاج
Neelam Kaushal et al. [9]	نيودلهي الهند 2018	دراسة مقطعية مستعرضة بأثر رجعي، وحيدة المركز 310 مشارك استبعاد الأشخاص الذين يتناولون أدوية تؤثر على استقلاب العظام	_يوجد علاقة إيجابية طردية لحمض البول مع كثافة المعادن في العظام في جميع مواقع الهيكل العظمي حيث ترتفع الكثافة مع ارتفاع مستويات حمض البول. _ قد يكون لحمض البول دور وقائي في استقلاب العظام بسبب تأثيره المضاد للأكسدة

		(بيسفوسفونات، هيبارين، مضادات اختلاج) أو تؤثر على مستويات حمض البول (مدرات، ألوبيورينول) قيست الكثافة العظمية في 5 مواقع: العمود الفقري القطني (L1 – L4)، وعنق الفخذ (الأيمن والأيسر)، وعظم الفخذ الكلي (الأيمن والأيسر)	
دراسة Wisam Nabeel et al مجراة et al. [10]	قطر 2021	دراسة مقطعية مستعرضة شملت 2981 من البالغين الأصحاء تم تقسيمهم إلى شرائح ربعية بناءً على مستوى حمض البول في المصل	ارتبطت المستويات العالية من SUA بشكل كبير مع زيادة كثافة المعادن في العظام في جميع مواقع الجسم. خففت الBMI، والتدخين، مستويات فيتامين D، مستويات الفوسفاتاز القلوية المرتفعة، ومعدل الرشح الكبي من هذا الارتباط ولكنه ظل مهماً. الارتباط بين SUA والكثافة العظمية غير مهم لدى الأشخاص غير المصابين بالسمنة والإناث والشباب والمدخنين. لم يتم العثور على أي تفاعل بين SUA والعمر والجنس ومؤشر كتلة الجسم والتدخين.

Zih-Cen et al. [11]	تايوان 2022	دراسة مقطعية مستعرضة شملت 918 رجلاً تم تقسيمهم إلى شرائح ربعية بناءً على مستوى حمض البول في المصل	_ لم يرتبط مستوى حمض البول المصلي مع كثافة المعادن بالعظام في مواقع الهيكل العظمي المختلفة لدى الرجال في منتصف العمر وكبار السن. _يوجد ارتباط إيجابي بين مستويات حمض البول المصلية وكثافة المعادن في العظام في جميع مواقع الهيكل العظمي في مجموعة الوزن الطبيعي
Min-zhe Xu et al. [12]	الصين 2023	دراسة مقطعية مستعرضة خلال 7 سنوات (2015-2022) شملت 1249 مريضاً	_ترتبط مستويات حمض البول كمتغير مستقل بشكل إيجابي مع كثافة المعادن في العظام لدى مرضى هشاشة العظام مع وجود علاقة غير خطية إضافية بين هذين المتغيرين واضحة بالنسبة للأفراد ذوي المستوى الطبيعي أو المنخفض لوزن الجسم. _مستويات حمض البول المصلية قد يكون لها تأثير وقائي على كثافة المعادن بالعظام عند تركيزات أقل من 296 ميكرومول/لتر في مرضى هشاشة العظام العاديين ومنخفضي الوزن. _لم ترتبط مستويات حمض البول المصلية أعلى من هذا التركيز بكثافة المعادن بالعظام

الفصل الرابع: الخلاصة والمحددات والتوصيات

أولاً- الخلاصة:

- ترتبط الكثافة العظمية مع المستويات المرتفعة من حمض البول وبشكل إيجابي حيث تزداد الكثافة العظمية بزيادة حمض البول.
- قد يكون لحمض البول دور وقائي من حدوث نقص في الكثافة العظمية والهشاشة العظمية وربما دور في توجيه العلاج المبكر للمرضى.

ثانياً- محددات الدراسة:

- الدراسة المقطعية المستعرضة لا تثبت بالضرورة وجود العلاقة السببية بين مستويات حمض البول المصلية والكثافة العظمية.
- لا تشمل الدراسة مشاركين من كافة المحافظات السورية بالتالي لا يمكن تعميم النتائج على كافة المواطنين.

ثالثا- التوصيات والمقترحات:

- اجراء كثافة عظمية للمرضى ذوي القيم المنخفضة من حمض البول لكونه مشعر خطر لنقص الكثافة العظمية وهشاشة العظام.
- قياس مستويات حمض البول المصلية عند تقييم الكثافة العظمية للمرضى لدوره المضاد للأكسدة وتقييم الفعالية المضادة للأكسدة في الجسم من خلاله.
- إجراء المزيد من الدراسات المستقبلية لعلاقة حمض البول والكثافة العظمية وتحديد دوره في الوقاية من الكسور المرضية لدى مرضى هشاشة العظام.

المراجع:

1- Sözen, T., Özişik, L., & Başaran, N. ÇÇ. (2017). An Overview and Management of Osteoporosis. *European journal of rheumatology, 4*(1), 46-56. doi: 10.5152eurjrheum.2016.048

2- Tantangelo, G., Watts, J., Lim K., Connaughton, C., Abimanyi-Ochom, J., Borgstrom, F., et al. (2019). The Cost of Osteoporosis, Osteopenia, and Associated Fractures in Australia in 2017. *Journal of bone and mineral research, 34*(4), 616-625. doi: 10.1002/jbmr.3640

3- Domazetovic, V., Marcucci, G., Lantomasi, T., Brandi, M. L., & Vincenzini, M. T. (2017). Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants. *Clinical cases in mineral and bone metabolism, 14*(2), 209-216. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.209

4- Wang, T., Liu, Q., Tjhioe, W., Zhao, J., Lu, A., Zhang, G., et al. (2017). Therapeutic Potential and Outlook of Alternative Medicine for Osteoporosis. *Current drug targets, 18*(9), 1051-1068. doi: 10.2174/1389450118666170321105425

5- Cheng, S., Yang, Y., Zhou, Y., Xiang, W., Yao H., & Ma, L. (2018). Infleunce of different concentrations of uric acid on oxidative stress in steatosis hepatocytes. *Experimental and theraputic medicine, 15*(4), 3659-3665. doi: 10.3892/etm.2018.5855

6- Kaushal, N., Vohora, D., Jalali, R. K., & Jha, S. . (2019). Review of the Literature Examining the Association of Serum Uric Acid with Osteoporosis and Mechanistic Insights into Its Effect on Bone Metabolism. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets, 19*(3), 259-273. doi: 10.2174/1871530318666181102115106

7- Li, X., Meng, X., Timofeeva, M., Tzoulaki, I., Tsilidis, K. K., Ioannidis, J. P., et al. (2017). Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisaion studies. *BMJ, 357*, j2376. doi: 10.1136/bmj.j2376

8- Yao, X., Chen, L., Xu, H., & Zhu, Z. (2020). The Association between Serum Uric Acid and Bone Mineral Density in Older Adults. *International journal of endocrinology, 2020*, 3082318. doi: 10.1155/2020/3082318

9- Kaushal, N., Vohora, D., Jalali, R. K., & Jha, S. (2018). Raised serum uric acid is associated with higher bone mineral density in a cross-sectional study of a healthy Indian population. *Therapeutics and clinical risk management, 14*, 75-82. doi: 10.2147/TCRM.S147696

10- Ibrahim, W. N., Younes, N., Shi, Z., & abu-Madi. M. A. (2021). Serum Uric Acid Level Is Positively Associated With Higher Bone Mineral Density at Multiple Skeletal Sites Among Healthy Qataries. *Frontiers in endocrinology, 12*, 653685. doi: 10.3389/fendo.2021.653685

11- Lin, Z. C., Wu, J. F., Chang, C. Y. Lai, K. M., & Yang, H. Y. (2022). Association between serum uric acid level and bone mineral density at multiple skeletal sites in middle-aged and elderly men: a cross-sectional atudy of a healthy population in Taiwan. *Archives of Osteoporosis, 17*(1), 142. doi: 10.1007/s11657-022-01186-7

12- Xu, M. Z., Lu, K., Yang, X. F., Ye, Y. W., Xu, S. M., Shi, Q., et al. (2023). Association between serum uric acid levels and bone mineral density in patients with osteoporosis: a cross-sectional study. *BMC musculoskeletal disorders, 24*(1), 306. doi: 10.1186/s12891-023-06414-w

13- Tu, K. N., Lei, J. D., Wan, C. K. V., Cameron, M., Austel, A. G., Nguyen, J. K., et al. (2018). Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P & T, 43*(2), 92-104.

14- Minkley, A. Osteoporosis and Bone Health. *Desert Spine and Sports Physicians.* Retrieved September 15, 2023, from https://www.desertspineandsports.com/

15- Sietsema, D. L. (2020). Fighting the Epidemic: Bone Health and Osteoporosis. *The Nursing clinics of North America, 55*(2), 193-202. doi: 10.1016/j.cnur.2020.02.002

16- Riddle, R. C., & Clemens, T. L. (2017). Bone Cell Bioenergetics and Skeletal Energy Homeostasis. *Physiological reviews, 97*(2), 667-698. doi: 10.1152/physerv.00022.2016

17- Liang, B., Burley, G., Lin, S., & Shi. Y. C. (2022). Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues. *Cellular & Molecular Biology Letters, 27*(1), 72. doi: 10.1186/s11658-022-00371-3

18- Ono, T., & Nakashima, T. (2018). Recent advances in osteoclast biology. *Histochemistry and cell biology, 149*(4), 325-341. doi: 10.1007/s00418-018-1636-2

19- Lerner, U. H., Kindstedt, E., & Lundberg, P. (2019). The critical interplay between bone resorbing and bone forming cells. *Journal of clinical periodontology, 46 suppl 21,* 33-51. doi: 10.1111/jcpe.13051

20- Tobeiha, M., Moghadasian, M. H., Amin, N., & Jafarnejad, S. (2020). RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. *BioMed research international, 2020,* 6910312. doi: 10.1155/2020/6910312

21- McDonald, M. M., Khoo, W. H., Ng, P. Y., Xiao, Y., Zamerli,J., Thatcher, P., et al. (2021). Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption. *Cellular & molecular biology letters, 184*(5), 1330-1347. doi: 10.1016/jcell.2021.02.002

22- Qin, S., Zhang, Q., & Zhang, L. (2017). Effect of OPG gene mutation on protein expression and biological activity in osteoporosis. *Experimental and theraputic medicine, 14*(2), 1475-1480. doi: 10.3892/etm.2017.4712

23- Lia, H. J., Tsai, H. F., Wu, C. S., Chyuan, I. T., & Hsu, P. N. (2019). TRAIL inhibits RANK signaling and supresses osteoclast activation via inhibiting lipid raft assembly and TRAF6 recruitment. *Cell death & disease, 10*(2), 77. doi: 10.1038/s41419-019-1353-3

24- Zhi, X., Fang, C., Gu, Y., Chen, H. Chen, X. Cui, J., et al. (2020). Guaiacol supresses osteoclastogenesis by blocking interactions of RANK with TRAF6 and C-Src and inhibiting NF-□B, MAPK and AKT pathways. *Journal of cellular and molecular medicine, 24*(9), 5122-5134. doi: 10.1111/jcmm.15153

25- Cui, J., Li,X., Wang, S., Su,Y., Chen, X., Cao, L., et al. (2020). Triptolide prevents bone loss via supressing osteoclastogenesis through inhibiting PI3K-AKT-NFAFTc1 pathway. *Journal of cellular and molecular medicine, 24*(11), 6149-6161. doi: 10.1111/jcmm.15229

26- Anesi, A., Generali, L., Sandoni, L., Pozzi, S., & Grande A. (2019). From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights. *International journal of molecular sciences, 20*(19), 4925. doi: 10.3390/ijms20194925

27- Hu, L., Yin, C., Zhao, F., Ali,A., Ma, J., & Qian, A. (2018). Mesenchymal Stem Cells: Cell Fate Decision to Osteoblast or Adipocyte and Application in Osteoporosis Treatment. *International journal of molecular sciences, 19*(2), 360. doi: 10.3390/ijms19020360

28- Blair, H. C., Larrouture, Q. C., Li, Y., Lin, H., Beer-Stoltz, L. J., Liu, L., et al. (2017). Osteoblast differentiation and Bone Matrix Formation In Vivo and In Vitro. *Tissue engineering. Part B, Reviews, 23*(3), 268-280. doi: 10.1089/ten.TEB.2016.0454

29- Agostino, M., & Pohl, S. Ö. (2020). The structural biology of canoncial Wnt signaling. *Biochemical Society, 48*(4), 1765-1780. doi: 10.1042/BST20200243

30- Du, J. H., Lin, S. X., Wu, X. L., Yang, S. M., Cao, L. Y., Zheng, A., et al. (2019). The Function of Wnt Ligands on Osteocyte and Bone Remodeling. *Journal of dental research, 98*(8), 930-938. doi: 10.1177/0022034519854704

31- Lowery, J. W., & Rosen, V. (2018). The BMP Pathway and ITS Inhibitors in the Skeleton. *Physiological reviews, 98*(4), 2431-2452. doi: 10.1152/physrev.00028.2017

32- Zou, M. L., Chen, Z. H., Teng, Y. Y., Liu, S. Y., Jia, Y., Zhang, K. W., et al. (2021). The Smad Dependent TGF- and BMP Signaling Pathway in Bone Remodeling and Therapies. *Frontiers in molecular biosciences, 8*, 593310. doi: 10.3389/fmolb.2021.593310

33- Garcia, J., & Delany, A. M. (2021). MicroRNAs regulating TGF and BMP signalling in the osteoblast lineage. *Bone, 143*, 115791. doi: 10.1016/j.bone.2020.115791

34- Bal, Z., Kushioka, J., Kodama,J., Kaito, T., Yoshikawa, H., Korkusuz, P., et al. (2020). BMP and TGF use and release in bone regeneration *Turkish journal of medical sciences, 50*(SI-2), 1707-1722. doi: 10.3906/sag-2003-127

35- Christakos, S., Li, S.,Dela Cruz, J., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2020). Vitamin D and Bone. *Handbook of experimental pharmacology, 262*, 47-63. doi: 10.1007/164-2019-338

36- Wein, M. N., & Kronenberg, H. M. (2018). Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone. *Cold Spring Harbor perspective in medicine, 8*(8), a031237. doi: 10.1101/cshperspect.a031237

37-Goltzman, D., Mannstadt, M., & Marcocci, C. (2018). Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *frontiers of hormone research, 50*. doi: 10.1159/000486060

38- Kholsa, S., Oursler, M. J., & Monroe, D. G. (2012). Estrogen and the skeleton. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM, 23*(11), 576-581. doi: 10.1016/j.tem.2012.03.008

39- Li, L., & Wang, Z. (2018). Ovarian Aging and Osteoporosis. *Advances in experimental medicine and biology, 1086*, 199-215. doi: 10.1007/978-981-13-1117-8_13

40- Amarasekara, D. S., Yun, H., Kim, S., Lee, N., Kim, H., & Rho, J. (2018). Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks. *Immune network, 18*(1), e8. doi: 10.4110/in.2018.18.e8

41- Bandeira, L., Lewiecki, E. M., & Bilezikian, J. P. (2017). Romosozumab for the treatment of osteoporosis. *Expert opinion on biological therapy, 17*(2), 255-263. doi: 10.1080/14712598.2017.1280455

42- Yang, T. L., Shen, H., Liu, A., Dong, S. S., Zhang, L., Deng, H., et al. (2020). A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis. *Nature reviews. Endocrinology, 16*(2), 91-103. doi: 10.1038/s41574-019-0282-7

43- Phetfong, J., Sanvoranart, T., Nartprayut, K., Nimsanor, N., Seenprachawong, K., Prachayasittikul, V., et al. (2016). Osteoporosis: the current status of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cellular & molecular biology letters, 21*, 12. doi: 10.1186/s11658-016-0013-1

44- Muruganandan, S., Govindarajan, R., & Sinal, C. J. (2018). Bone Marrow Adipose Tissue and Skeletal Health. *Current osteoporosis reports, 16*(4), 434-442. doi: 10.1007/s11914-018-0451-y

45- Li, J., Lu, L., Liu, Y., & Yu, X. (2022). Bone marrow adiposity during Pathologic bone loss: molecular mechanisms underlying the cellular events. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany), 100*(2), 167-183. doi: 10.1007/s00109-021-02164-1

46- Song, H., Li, X., Zhao, Z., Qian, J., Wang, Y., Cui, J., et al. (2019). Reversal of Osteoporotic Activity by Endothelial Cell-Secreted Bone Targeting and Biocompatible Exosomes. *Nano letters, 19*(5), 3040-3048. doi: 10.1021/acs.nanolett.9b00287

47- Chen, H., Hu, B., Lv, X., Zhu, S., Zhen, G., Wan, M., et al. (2019). Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis. *Nature Communications, 10*(1), 181. doi: 10.1038/s41467-018-08097-7

48- Seely, K. D., Kotelko, C. A., Douglas, H., Bealer, B., &Brooks, A. E. (2021). The Human Gut Microbiota: a Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis. *International journal of molecular sciences, 22*(17), 9452. doi: 10.3390/ijms22179452

49- D'Amelio. P., S., F. (2018). Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcified tissue international, 102*(4), 415-425. doi: 10.1007/s00223-017-0331-y

50- De Martinis, M., Ginaldi, L., Allegra, A., Sirufo, M. M, Pioggia, G., Tonacci, A., et al. (2020). The Osteoporosis/Microbiota Linkage: The Role of miRNA. *International journal of molecular sciences, 21*(23), 8887. doi: 10.3390/ijms21238887

51- Alswat, K. A. (2017). Gender Disparities in Osteoporosis. *journal of clinical medicine research, 9*(5), 382-387. doi: 10.14740/jocmr2970w

52- Hou, Y. C., Wu, C. C., Liao, M. T., Shyu, J. F., Hung, C. F., Yen, T. H., et al. (2018). Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment. *Clinica chimica acta, 484*, 179-191. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.035

53- Pivonka, P., Zimak, J., Smith, D. W., Gardiner, B. S., Dunstan, C. R., Sims, N. A., et al. (2010). Theoretical investigation of the role of the RANK-RANKL-OPG system in bone remodeling. *Journal of theoretical biology, 262*(2). doi: 10.1016/j.jtbi.2009.09.021

54- Khosla, S., & Hofbauer, L. C. (2017). Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *The Lancet. Diabetes & endocrinology, 5*(11), 898-907. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30188-2

55- Ganesan, K., Jandu, J.S., Anastasopoulou, C., Ahsun, S., & Roane, D. (2023). Secondary Osteoporosis. In *StatPearl*. StatPearls Publishing.

56- Lane, N. E. (2019). Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into thePathophysiology and Treatments. *Current osteoporosis reports, 17*(1), 1-7. doi: 10.1007/s11914-019-00498-x

57- Kobza, A. O., Herman, D., Papaioanna, A., Lau, A. N., & Adachi, J. D. (2021). Understanding and Managing Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Open access rheumatology : research and reviews, 13*, 177-190. doi: 10.2147/OARRR.S282606

58- Delitala, A. P., Scuteri, A., & Doria, C. (2020). Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *Journal of clinical medicine, 94*(4), 1034. doi: 10.3390/jcm9041034

59- Mirza, F., & Canalis, E. (2015). Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *european journal of endocrinology, 173*(3), R131-R151. doi: 10.1530/EJE-15-0118

60- Schacter, G. I., & Leslie, W. D. (2021). Diabetes and Osteoporosis: Part I, Epidemiology and Pathophysiology. *Endocrinology and metabolism clinics of North America, 50*(2), 275-285. doi: 10.1016/j.ecl.2021.03.005

61- Hidayat, K., Du, X., Wu, M. J., & Shi, B. M. (2019). The use of metformin, insulin, sulphonylureas, and thiazolidinediones and the risk of fracture: Systemic review and meta-analysis of observational studies. *Obesity reviews, 20*(10), 1494-1503. doi: 10.1111/obr.12885

62- Bellan, M., Pirisi, M., & Sainaghi, P. P. (2015). [Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: role of the vitamin D/parathyroid hormone system]. *Revista brasileira de reumatologia, 55*(3), 256-263. doi: 10.1016/j.rbr.2014.10.007

63- Chedevergne, F., & Sermet- Gaudelus, I. . (2019). Prevention of osteoporosis in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine, 25*(6), 660-665. doi: 10.1097/MCP.0000000000000624

64- Chen, Y. W., Ramsook, A. H., Coxson, H. O., Bon, J., & Reid, W. D. (2019). Prevelance and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals with COPD: A systemic Review and Meta-analysis. *Chest, 156*(6), 1092-1110. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.036

65- Hruska, K. A., Sugatani, T., Agapova, O., & Fang, Y. . (2017). The chronic kidney disease - Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. *Bone, 100*, 80-86. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.023

66- Penido, M. G. M. G., & Tavares, M. S. (2021). Beyond kidney stones: Why pediatricians should worry about hypercalciuria. *World journal of clinical pediatrics 10*(6), 137-150. doi: 10.5409/wjcp.v10.i6.137

67- Figueroa, C. A., & Rosen, C. J. (2020). Parkinson's disease and osteoporosis: basic and clinical implications. *Expert review of endocrinology & metabolism, 15*(3), 185-193. doi: 10.1080/17446651.2020.1756772

68- Ott, C., & Schölmerich, J. (2013). Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 10*(10), 585-595. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117

69- Al-Toma, A., Herman, A., Lems, W. F., & Mulder, C. J. J. (2022). The Dietary and Non-Dietary Management of Osteoporosis in Adult-OnsetCeliac Disease: Current Status and Practical Guidance. *Nutrients, 14*(21), 4554. doi: 10.3390/nu14214554

70- Guañabens, N., & Parés, A. (2018). Osteoporosis in chronic liver disease. . *Liver international, 38*(5), 776-785. doi: 10.1111/liv.13730

71- Hung, C., Muñoz, M., & Shibli-Rahhal, A. (2022). Anorexia Nervosa and Osteoporosis. *Calcified tissue international, 110*(5), 562-575. doi: 10.1007/s00223-021-00826-3

72- Compston, J. (2018). Glucocorticoid-Induced osteoporosis: an update. *Endocrine, 61*(1), 7-16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2

73- Buckley, L., Guyatt, G., Fink, H. A., Cannon, M., Grossman, J., Hansen, K. E., et al. (2017). 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.), 69*(8), 1521-1537. doi: 10.1002/art.40137

74- Zavatta, G., & Clarke, B. L. (2021). Glucocorticoid- and Transplantation-Induced Osteoporosis. *Endocrinology and metabolism clinics of North America, 50*(2), 251-273. doi: 10.1016/j.ecl.2021.03.002

75- Dong, H. V., Cortés, Y. I., Shiau, S., & Yin, M. T. (2014). Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systemic review and meta-analysis. *AIDS, 28*(14), 2119-2131. doi: 10.1097/QAD.0000000000000363

76- Gaudio, A., Xourafa, A., Rapisarda,R., Zanoli, L.,Signorelli, S. S.,& Castellino, P. (2020). Hematological Diseases and Osteoporosis. *International journal of molecular sciences, 21*(10), 3538. doi: 10.3390/ijms21103538

77- Lipton, A., Chapman, J. W., Leitzel, K., Garg, A., Pritchard, K. I., Ingle, J. N., et al. (2017). Osteoporosis therapy and outcomes for postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer: NCIC CTG MA.27. *Cancer, 123*(13), 2444-2451. doi: 10.1002/cncr.30682

78- Chotiyarnwong, P., & McCloskey, E. V. (2020). Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature reviews. Endocrinology, 16*(8), 437-447. doi: 10.1038/s41574-020-0341-0

79- Rattray, C. (2022). Idiopathic osteoporosis, Ehlers-Danlos Syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, and mast cell activation disorder in a 27-year-old male patient: A unique case presentation. *Clinical case reports, 10*(5), e05887. doi: 10.1002/ccr3.5887

80- Tsartsalis, A. N., Lambrou, G. I., Tsartsalis, D., Savvidis, C., Karantza, M., Terpos, E., et al. (2018). The role of bisphosphonates in the management of thalassemia-induced osteoporosis: a systemic review and meta-analysis. *Hormones (Athens, Greece), 17*(2), 153-166. doi: 10.1007/s42000-018-0019-3

81- Williams, S., Khan, L., & Licata, A. A. (2021). DXA and clinical challenges of fracture risk assessment in primary care. *Cleveland Clinic journal of medicine, 88*(11), 615-622. doi: 10.3949/ccjm.88a.20199

82- Kanis, J. A., Harvey, N. C., Cooper, C., Johansson, H., Odén, A., McCloskey, E. V., & et al. Osteoporosis Guideline Group (2016). A systematic review of intervention thresholds based on FRAX : A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Archives of osteoporosis*, *11*(1), 25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z

83- Martineau, P., Leslie, W. D., Johansson, H., Oden, A., McCloskey, E. V., Hans, D., et al. (2017). Clinical Utility of Using Lumbar Spine Trabecular Bone Score to Adjust Fracture Probability: The Manitoba BMD Cohort. *Journal of bone and mineral research*, *32*(7), 1568–1574. doi: 10.1002/jbmr.3124

84- Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., et al. (2018). Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 175, 125–135. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.021

85-Tong, X., Chen, X., Zhang, S., Huang, M., Shen, X., Xu, J., et al. (2019). The Effect of Exercise on the Prevention of Osteoporosis and Bone Angiogenesis. *BioMed research international*, *2019*, 8171897. doi: 10.1155/2019/8171897

86- Ayers, C., Kansagara, D., Lazur, B., Fu, R., Kwon, A., & Harrod, C. (2023). Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, *176*(2), 182–195. doi: 10.7326/M22-0684

87- Cremers, S., Drake, M. T., Ebetino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. G. G. (2019). Pharmacology of bisphosphonates. *British journal of clinical pharmacology*, *85*(6), 1052–1062. doi: 10.1111/bcp.13867

88- Zhao, J. G., Zeng, X. T., Wang, J., & Liu, L. (2017). Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, *318*(24), 2466–2482. doi: 10.1001/jama.2017.19344

89- Yao, P., Bennett, D., Mafham, M., Lin, X., Chen, Z., Armitage, J., et al. (2019). Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, *2*(12), e1917789. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.17789

90- Pilmane, M., Salma-Ancane, K., Loca, D., Locs, J., & Berzina-Cimdina, L. (2017). Strontium and strontium ranelate: Historical review of some of their functions. Materials science & engineering. *C, Materials for biological applications*, *78*, 1222–1230. doi: 10.1016/j.msec.2017.05.042

91- Kołodziejska, B., Stępień, N., & Kolmas, J. (2021). The Influence of Strontium on Bone Tissue Metabolism and Its Application in Osteoporosis Treatment. *International journal of molecular sciences*, *22*(12), 6564. doi: 10.3390/ijms22126564

92- Adomako, E., & Moe, O. W. (2020). Uric Acid and Urate in Urolithiasis: The Innocent Bystander, Instigator, and Perpetrator. *Seminars in nephrology*, *40*(6), 564–573. doi: 10.1016/j.semnephrol.2020.12.003

93- Jakše, B., Jakše, B., Pajek, M., & Pajek, J. (2019). Uric Acid and Plant-Based Nutrition. *Nutrients*, *11*(8), 1736. doi: 10.3390/nu11081736

94- Keenan R. T. (2020). The biology of urate. *Seminars in arthritis and rheumatism*, *50*(3S), S2–S10. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.007

95- El Ridi, R., &Tallima, H. (2017). Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *Journal of advanced research*, *8*(5), 487–493. doi: 10.1016/j.jare.2017.03.003

96- Kimura, Y., Tsukui, D., & Kono, H. (2021). Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*, *22*(22), 12394. doi: 10.3390/ijms222212394

97- Waheed, Y., Yang, F., & Sun, D. (2021). Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *The Korean journal of internal medicine*, *36*(6), 1281–1293. doi: 10.3904/kjim.2020.340

98- Yakupova S. P. (2018). Gout. New opportunities of diagnosis and treatment. *Terapevticheskiiarkhiv*, *90*(5), 88–92. doi: 10.26442/terarkh201890588-92

99- George, C., & Minter, D. A. (2023). Hyperuricemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

100- Dong, H., Xu, Y., Zhang, X., & Tian, S. (2017). Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes. *Scientific reports*, *7*(1), 8822. doi:10.1038/s41598-017-09455-z

101- Williams L. A. (2019). The History, Symptoms, Causes, Risk Factors, Types, Diagnosis, Treatments, and Prevention of Gout, Part 2. *International journal of pharmaceutical compounding*, *23*(1), 14–21.

102- Paquot, N., & Scheen, A. J. (2017). Inhibiteur de la DPP-4 ou des SGLT2 après échec de la metformineseuledans le diabète de type 2 [DPP-4 or SGLT2 inhibitor added to metformin alone in type 2 diabetes]. *Revue medicalesuisse*, *13*(571), 1410–1415.

103- Yang, N., Yu, Y., Zhang, A., Estill, J., Wang, X., Zheng, M., et al. (2019). Reporting, presentation and wording of recommendations in clinical practice guideline for gout: a systematic analysis. *BMJ open*, *9*(1), e024315. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024315

104- Alqarni, N. A., & Hassan, A. H. (2018). Knowledge and practice in the management of asymptomatic hyperuricemia among primary health care physicians in Jeddah, Western Region of Saudi Arabia. *Saudi medical journal*, *39*(12), 1218–1225. doi: 10.15537/smj.2018.12.23715

105- Buzas, R., Tautu, O. F., Dorobantu, M., Ivan, V., & Lighezan, D. (2018). Serum uric acid and arterial hypertension-Data from Sephar III survey. *PloS one*, *13*(7), e0199865. doi: 10.1371/journal.pone.0199865

106- Hardy, R., & Cooper, M.S. (2009). Bone loss in inflammatory disorders. *The journal of endocrinology*, *201*(3), 309-320. doi: 10.1677/JOE-08-0568

107- Maggio, D., Barabani, M., Pierandrei, M., Polidori, M. C., Catani, M., Mecocci, P., et al. (2003). Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *88*(4), 1523-1527. doi: 10.1210/jc.2002-021496

108- Domazetovic, V., Marcucci, G., Iantomasi, T., Brandi, M. L., & Vincenzini, M. T. (2017). Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*, *14*(2), 209-216. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.209

109- Nashar, K., & Fried, L. F. (2012). Hyperurecemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? *Advances in chronic kidney disease*, *19*(6), 386-391. doi: 10.1053/j.ackd.2012.05.004

110- Nabipour, I., Sambrook, P. N., Blyth, F. M., Janu, M. R., Waite, L. M., Naganathan, V., et al. (2011). Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross-sectional population-based study. *Journal of bone and mineral research*, *26*(5), 955-964. doi: 10.1002/jbmr.286

111- Kim, B. J., Baek, S., Ahn, S. H., Kim, S. H., Jo, M. W., Bae, S. J., et al. (2014). Higher serum uric acid as protective factor against incident osteoporotic fractures in Korean men: a longitudinal study using the National Claim Registry. *Osteoporosis international*, *25*(7), 1837-1844. doi: 10.1007/s00198-014-2697-2

112- Muka, T., de Jonge, E. A., Kiefte-de Jong, J. C., Uitterlinden, A. G., Hofman, A., Dehghan, A., et al. (2016). The Influence of Serum Uric Acid on Bone Mineral Density, Hip Geometry, and Fracture Risk: The Rotterdam Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *101*(3), 1113-1122. doi: 10.1210/jc.2015-2446

113- Ishizaka, Y., Yamakado, M., Toda, A., Tani, M., & Ishizaka, N. (2014). Relationship between serum uric acid and serum oxidative stress markers in the Japanese general Population. *Nephron. Clinical practice, 128*(1-2), 49-56. doi: 10.1159/000362456

114- 114- Han, W., Bai, X., Han, L., Sun, X., & Chen, X. (2021). Association between higher serum uric acid levels within the normal pgysiological range and changes of lumbar spine bone mineral density in healthy Chinese postmenopausal women: a longitudinal follow-up study. *Menopause (New York, N. Y.), 28*(10), 1157-1165. doi: 10.1097/GME.0000000000001821

Abstract

Background: Osteoporosis is considered a chronic disease affecting the musculoskeletal system and is a significant cause of physical disability due to complex pathological fractures, leading to both financial and health burdens. High levels of reactive oxygen species or low levels of antioxidants are associated with decreased bone density and osteoporosis. Antioxidants have shown important properties in bone protection. Uric acid, the final product of purine metabolism, acts as a potent free radical scavenger, serving as an endogenous antioxidant. Some studies have shown that elevated levels of uric acid are associated with higher bone density, while others have not found any protective effect of serum uric acid on bone density.

Materials and Methods: A cross-sectional study was conducted on adults at *Al*-Mouwasat University Hospital and al-assad University Hospital, totaling 83 individuals from September 2022 to September 2023.A research questionnaire was filled out, including personal information, lifestyle habits (smoking), physical activity, height, and weight. Bone density information was collected, along with the following analyses: uric acid, calcium, phosphorus, vitamin D, and alkaline phosphatase, and assessed by the FRAX calculator.

Results: The bone density values for the spine, femoral neck, and total hip were higher in patients with high serum uric acid levels compared to those with low levels. Low uric acid levels do not necessarily cause bone fragility, as there was no difference between osteoporotic patients and those with low bone density who had low serum uric acid levels. Therefore, low serum uric acid levels are a general risk factor for low bone density.

Conclusion: Elevated serum uric acid levels are an important factor in preventing low bone density, and low levels serve as an early warning sign for the risk of developing osteoporosis.

Key words: Bone density, osteoporosis, uric acid.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

Internal Medicine Department

The Relationship Between Uric Acid Levels And Bone Mineral Density Among Patients Attending Damascus University Hospitals

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate subspecialized in Internal Medicine

By:

Dr. Hassan Hasan

Supervisor:

Prof.

Dr. Maysoun Koudsi

2023