الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

العلاقة بين الداء السكري نمط أول والداء الزلاقي

Relationship between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في الأمراض الباطنة – قسم أمراض الغدد الصم والاستقلاب

إعداد طالبة الدراسات العليا

دعاء نزيه خلوف

بإشراف

الأستاذ الدكتور

يونس قبلان

العام الدراسي

٢٠٢٣ م / ١٤٤٥ هـ

القرار الصادر عن لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

١- أن كل ما يَنتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو أي جزء منه نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية أو غيرها من وسائل النشر).

٢- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة اقتُبِس من عمل علمي آخر، أو أُنجِز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

شكر وإهداء

كامل الشكر والتقدير لجامعة دمشق لرعايتها هذا البحث العلمي وتوفيرها الإمكانيات العلمية والمادية المتاحة لإنجازه بالشكل الأفضل.

كما أتقدم بخالص الشكر والاحترام والتقدير للهيئة التدريسية وطاقم الأطباء المشرفين في قسم الداخلية في شعبة الغدد الصم والاستقلاب في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين لما قدموه من الدعم العلمي والمعنوي طوال سنوات الاختصاص.

وأخص بالشكر الأستاذ الدكتور يونس قبلان لتفضله بالإشراف على هذا البحث وتوفيره كامل الوقت والعلم والنصح والإرشاد لإتمامه بالشكل الأمثل.

وكل الشكر والحب لزوجي وعائلتي الذين قدموا الدعم والتشجيع وكانوا خير سند لي طوال السنين.

وجزيل الشكر وخالص المودة لزميلاتي وزملائي في أثناء سنوات الدراسة والاختصاص متمنية لهم التوفيق والنجاح.

جدول المحتويات

جدول المحتويات IV

قائمة الاختصارات والمصطلحات VI

فهرس الأشكال التوضيحية VII

فهرس الجداول VIII

الملخص IX

الجزء التمهيدي 1

الدراسة النظرية 7

الفصل الأول: الداء السكري نمط أول TYPE 1 DIABETES MELLITUS (T1DM) 7

التعريف 7

الوبائيات 9

العوامل المرضية 10

التظاهرات السريرية 12

التشخيص 12

الاختلاطات 13

الفصل الثاني: الداء الزلاقي CELIAC DISEASE (CD) 14

الوبائيات 14

الآلية المرضية 15

التظاهرات السريرية 17

التشخيص 19

العلاج 21

الفصل الثالث: علاقة الداء السكري نمط أول مع الداء الزلاقي 22

اختبارات التحري والتشخيص 22

الآليات المشتركة 25

توصيات الحمية خالية الغلوتين GFD 28

الدراسة العملية 29

أولاً: أهداف الدراسة 29

الهدف الرئيسي 29

الأهداف الثانوية 29

ثانياً: تصميم الدراسة 29

ثالثاً: الدراسة الإحصائية 30

رابعاً: الموافقة المستنيرة 32

خامساً: الاستبانة 33

سادساً: النتائج 34

١) مواصفات عينة الدراسة: 34

٢) التحليل الاستدلالي: 40

المناقشة 50

نتائج دراستنا 50

ثانياً: الخلاصة 56

ثالثاً: محددات الدراسة 56

رابعاً: التوصيات والمقترحات 56

المراجع (References) 57

Abstract 60

قائمة الاختصارات والمصطلحات

2-h PG	2-h Plasma Glucose
ADA	American Diabetes Association
Anti-tTGA	Anti Tissue transglutaminase
ATD	Autoimmuune Thyroid Disease
CD	Celiac Disease
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA-IgA	Endomysium Antibody-IgA
FPG	Fasting Plasma Glucose
GAD65	65 KDa Glutamic Acid Decarboxylase
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase
GFD	Gluten Free Diet
HLA	Human Leukocyte Antigen
IA−2	Insulinoma-Associated Protein 2
IFG	Impaired Fasting Glucose
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IGT	Impaired Glucose Tolerance
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
ROS	Reactive Oxygen Species
T1DM	Type 1 Diabetes Mellitus
Total IgA	Total Immunoglobulin A
TNF a	Tumor Necrosis Factor a
WHO	World Health Organisation
ZNT8	Zinc Transporter-8

فهرس الأشكال التوضيحية

الشكل 1 معدل انتشار النمط الأول للداء السكري في العالم..... 9
الشكل 2 الآلية المرضية للنمط الأول للداء السكري..... 11
الشكل 3 آليات الأذية الخلوية المحدثة بارتفاع سكر الدم..... 13
الشكل 4 الآلية المرضية لـ CD 16
الشكل 5 تصنيف الداء الزلاقي حسب الأعراض. 17
الشكل 6 تصنيف مارش النسيجي المعدل لخزعة الـ CD. 20
الشكل 7 خزعة العفج في الداء الزلاقي. 21
الشكل 8 خوارزمية تحري وتشخيص الداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري. 24
الشكل 9 الآلية الوراثية المشتركة للنمط الأول للداء السكري والداء الزلاقي..... 25
الشكل 10 الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة كاملة حسب الجنس..... 34
الشكل11 مخطط التبعثر لتوزع نقاط احداثياتها (العمر عند تشخيص الداء الزلاقي، العمر عند تشخيص الداء السكري) لكل مريض من مرضى المجموعة C..... 49

فهرس الجداول

جدول 1 مراحل النمط الأول للداء السكري. 8
جدول 2 معايير تشخيص الداء السكري. 12
جدول 3 عوامل الخطورة المتعلقة بالداء الزلاقي. 15
جدول 4 الأمراض المترافقة مع الداء الزلاقي. 18
جدول 5 التوزع النسبي للمرضى حسب مجموعتي الدراسة. 34
جدول 6 التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (C،A) وفق الجنس. 35
جدول 7 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب العمر إلى أطفال وبالغين. 35
جدول 8 التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A، C) حسب توزع العمر. 35
جدول 9 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب عدد مرات وجود نوب حماض خلوني. 36
جدول 10 التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A، C) حسب عدد مرات وجود نوب حماض خلوني. 36
جدول 11 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب عدد مرات وجود نوب نقص سكر. 37
جدول 12 التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A، C) حسب عدد مرات وجود نوب نقص سكر. 37
جدول 13 التوزع النسبي لمجموعة الدراسة (C) حسب عدد مرات وجود نوب نقص سكر. 37
جدول 14 التوزع النسبي لمجموعة الدراسة (C) حسب وجود أعراض الداء الزلاقي. 37
جدول 15 التوزع النسبي لمجموعة الدراسة (C)حسب موجودات التنظير الهضمي. 38
جدول 16 التوزع النسبي لعينة الدراسة C حسب وجود للأعراض. 38
جدول 17 الإحصاءات الوصفية لمتغيرات الدراسة الكمية. 39
جدول 18 التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (C،A) وفق الجنس مع نتائج اختبار Chi-Square. 40
جدول 19 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب عدد نوبات نقص السكر ومجموعتي الدراسة (C،A) مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما. 41
جدول 20 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب عدد مرات وجود نوب حماض خلوني سكري ومجموعتي الدراسة (C،A) مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما. 42
جدول 21 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب توزع العمر إلى (أطفال أو بالغين) ومجموعتي الدراسة (A، C) مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما. 43
جدول 22 الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية (BMI، العمر عند تشخيص الداء السكري، جرعة الإنسولين اليومية) عند مجموعتي الدراسة (A، C) مع نتائج الاختبار. 44
جدول 23 الفروق الإحصائية للخضاب الغلوكوزي بين مجموعتي الدراسة 45
جدول 24 الإحصاءات الوصفية لقيم HbA1c قبل وبعد إجراء الحمية مع نتائج اختبار Wilcoxon. 45
جدول 25 الإحصاءات الوصفية لقيم العمر عند تشخيص الداء الزلاقي والعمر عند تشخيص الداء السكري مع نتائج اختبار Wilcoxon. 46
جدول 26 الإحصاءات الوصفية لمتغيرات الدراسة الكمية. 47
جدول 27 االتوزع النسبي لمجموعة الدراسة (C) حسب فئتي الفرق بين الأعمار 47
جدول 28 معامل الارتباط سبيرمان ومعنويته بين العمر عند تشخيص الداء الزلاقي والعمر عند تشخيص الداء السكري. 48
جدول 29 مقارنة بين دراستنا مع بعض الدراسات العالمية. 54

الملخص

خلفية البحث: الداء الزلاقي مرض مناعي ذاتي من المعروف ترافقه مع النمط الأول للداء السكري، أظهرت الدراسات اختلاف نسب الترافق بين البلدان إذ يعود هذا الاختلاف إلى عوامل جينية وبيئية عدّة، ونظراً لأن نسبة انتشار الداء الزلاقي بين مرضى النمط الأول للداء السكري في سورية غير معروفة لذلك كان لا بد من إجراء هذه الدراسة لمعرفة كل من نسبة الانتشار وتأثير الإصابة بالداء الزلاقي في الداء السكري.

هدف البحث: تحديد نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري.

الطرائق: دراسة مقطعية مستعرضة شملت 105 مشاركين بينهم 39 طفلاً و66 بالغاً. شملت اختبارات التحري عن الداء الزلاقي إجراء أضداد الترانسغلوتاميناز النسيجي Anti tissue Transglutaminase (tTGA) عن طريق مُقَايَسة المُمتَزّ المناعي المرتبط بالأنزيم Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). خضع المرضى إيجابيو أضداد الزلاقي إلى تنظير هضمي علوي مع أخذ خزعات متعددة من العفج ثم قُوّمت النتائج بالاعتماد على معايير مارش المعدلة. أُخذَت البيانات المتعلقة بالعمر والجنس والطول والوزن فضلاً عن العمر عند تشخيص الداء السكري والداء الزلاقي ثمّ قورنت النتائج بين المرضى إيجابيي وسلبيي الداء الزلاقي.

النتائج: أظهرت الدراسة الحالية وجود الداء الزلاقي لدى 19 مريضاً بنسبة 18.1% بينهم ثمانية ذكور بنسبة 42% و11 أنثى بنسبة 57% فضلاً عن أن الشكل غير العرضي من الداء الزلاقي هو الأكثر شيوعاً بنسبة 57%. لم يكن هناك فارق مهم إحصائياً بين مجموعتي المرضى إيجابيي وسلبيي الداء الزلاقي من حيث العمر والجنس ونوب الحماض الخلوني السكري في حين أدى ترافق الداء الزلاقي مع الداء السكري إلى ضبط سيئ للداء السكري وتكرار نوب نقص سكر الدم.

الاستنتاج: ارتفاع نسبة انتشار الداء الزلاقي عند مرضى النمط الأول للداء السكري في مجتمعنا وهذا يؤكد ضرورة إجراء اختبارات التحري للكشف عن الداء الزلاقي.

الكلمات المفتاحية: الداء الزلاقي، النمط الأول للداء السكري، العلاقة .

الجزء التمهيدي

المقدمة:

النمط الأول للداء السكري هو مرض مناعي ذاتي مزمن يتميز بارتفاع مستويات سكر الدم الناجمة عن عوز الأنسولين نتيجة لتخرب خلايا بيتا البنكرياسية، ومن المعروف ترافق النمط الأول مع أمراض المناعة الذاتية وأكثرها شيوعاً أمراض الدرق المناعية Autoimmune Thyroid Disease (ATD)، الداء الزلاقي Celiac Disease (CD)، داء أديسون Addison Disease، والبهاق Vitiligo.

المشكلة البحثيّة:

أظهرت الدراسات أن نسبة انتشار الداء الزلاقي أعلى بين المرضى المصابين بالنمط الأول للداء السكري إذ تقدر بين 1-10% نظرا لوجود آليات وعوامل جينية مشتركة تتضمن مستضدات البيض البشرية Human Leukocyte Antigen (HLA) وعوامل أخرى غير متعلقة بالـ HLA.

يحاول البحث الإجابة عن التساؤلات الآتية:

١-ما هي نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري في مجتمعنا؟

٢-ما هي نسبة المرضى العرضيين المصابين بالزلاقي وما هي أشيع الأعراض؟

٣-هل يوجد ارتباط بين العمر عند تشخيص الداء السكري والعمر عند تشخيص الداء الزلاقي؟

٤-هل توجد علاقة بين الإصابة بالداء الزلاقي والجنس ؟

٥-ما تأثير الداء الزلاقي في جرعة الأنسولين اليومية ؟

٦-ما تأثير الحمية خالية الغلوتين في الخضاب الغلوكوزي لدى مرضى الداء السكري والمصابين بالداء الزلاقي؟

أهميّة البحث:

تأتي أهمية هذا البحث من التأكيد على أهمية إجراء مسح للداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري بسبب تأثيراته وقلة أعراضه الوصفية.

هدف البحث:

تحديد نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري.

مسوغات البحث:

أظهرت الدراسات أن نسبة انتشار الداء الزلاقي أعلى بين المرضى المصابين بالنمط الأول للداء السكري، لذلك لا بُدّ من الكشف عن الداء الزلاقي لتحقيق ضبط أفضل للداء السكري وتخفيض خطورة الاختلاطات الناجمة عن كل منهما.

الفرضية البحثية:

لا بُدّ من التحري عن الداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري في بداية التشخيص وفي أثناء المتابعات اللاحقة لتحسين ضبط الداء السكري وإنقاص خطورة تطور الاختلاطات الناجمة عن الداء السكري والداء الزلاقي.

حدود البحث:

الحد الزماني: من أيلول عام 2021 حتى كانون الثاني عام 2023.

الحد المكاني: مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين والعيادات الشاملة لمرضى الداء السكري في دمشق.

الحد البشري: الأطفال والبالغون المصابون بالنمط الأول للداء السكري من الذكور والإناث.

مناهج البحث وأدواته:

دراسة مقطعية مستعرضة cross sectional شملت الأطفال والبالغين من مراجعي العيادة والشّعب الغدية في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين والعيادات الشاملة لمرضى الداء السكري الذين بلغ عددهم 105 مشارك في الفترة المُمتدّة من أيلول عام 2021 حتى كانون الثاني عام 2023.

استُبعد الأفراد الذين شُخّص لهم داء زلاقي قبل تشخيص الداء السكري، والأفراد الذين رفضوا إجراء التنظير الهضمي.

قياس المتغيرات:

جُمعَت العينات من قبل الطبيب نفسه في أثناء مدة الدراسة وأُخذت المعلومات الخاصة بالعمر والجنس والوزن ومشعر كتلة الجسم فضلاً عن العمر عند تشخيص الداء السكري والأعراض والعلامات التي تشير إلى احتمال وجود داء زلاقي.

أُجريت التحاليل المخبرية الآتية للمرضى: عيار أضداد الغلوبولينات المناعية الكلي من النمط Total A Immunoglobulin A (Total IgA)، وأضداد الترانسغلوتاميناز النسيجي Anti-tTGA بطريقة ELISA. وأُجري تنظير هضمي علوي للمرضى إيجابيي أضداد الزلاقي حيث أُخذَت خزعات من العفج لإثبات التشخيص.

تحليل البيانات:

حُسِبَ التوزع التكراري والنسبي وذلك للمتغيرات الديموغرافية والمتغيرات النوعية، وحُسِبَت الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية، استُخدِم اختبار كاي تربيع (Chi Square) لدراسة معنوية الارتباط بين أي متغيرين وصفيين، وكذلك لدراسة وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين التوزيعات النسبية (النسب المئوية) لتصنيفات متغير وصفي. ومن ثم اختبارات المقارنات الثنائية للكشف عن الفروق التفصيلية البعدية ومنها اختبار (Mann-Whetniy U) للعينات المستقلة واختبار (Wilcoxon Signed Ranks) للعينات غير المستقلة.

كما استُخدِم معامل ارتباط سبيرمان (Spearman) وحساب معنويته لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين.

اعتبارات أخلاقيّة:

أُخذَت موافقة مستنيرة لجميع المشتركين، وأُعلموا بسبب إجراء الدراسة وأهدافها، واتّخذت الإجراءات التي تضمن خصوصيّة المشتركين وسريّة المعلومات المُتعلّقة بهم.

الدراسات المرجعية:

درست أبحاث عربية وعالمية عدّة العلاقة بين النمط الأول للداء السكري والداء الزلاقي، ففي عام 2019 نشرت دراسة .Ider Oujamaa et al التي أُجريت في المغرب وشَملت 276 مشاركاً، وأظهرت أن نسبة انتشار الداء الزلاقي 9.1% مع نسبة انتشار أعلى عند الإناث. وبدراسة العلاقة بين الداء الزلاقي والداء السكري بيّنت الدراسة أن المرضى المصابين بالداء الزلاقي يحتاجون إلى جرعات أنسولين أعلى، كما أن الخضاب الغلوكوزي أعلى لديهم في حين لم تظهر تأثيراً للداء الزلاقي في تكرار نوب نقص سكر الدم أو نوب الحماض الخلوني السكري [1].

أما دراسة .Hasret Ayyıldız et al في تركيا التي نُشرت عام 2020، وشملت 76 مشاركاً فقد بيّنت أن نسبة انتشار الداء الزلاقي تقارب 10.5%، وأن 37% من مرضى الداء الزلاقي غير عرضيين في حين أكثر الأعراض شيوعاً هو الألم البطني، ولم تظهر الدراسة أي علاقة بين العمر أو الجنس أو مشعر كتلة الجسم والداء الزلاقي.[2]

وشَملت دراسة .Mohammed Zaid Aljulifi et al المُجراة في السعودية عام 2021 ما يقارب 539 مشاركاً من اليافعين والبالغين، وقد أظهرت أنّ نسبة انتشار الداء الزلاقي تقارب 2% مع ميل للإصابة بشكل أعلى عند الإناث. وبدراسة تأثير الإصابة بالداء الزلاقي في الداء السكري فقد بيّنت أن جرعة الأنسولين اليومية المطلوبة

أقل لدى المرضى إيجابيي الداء الزلاقي في حين لم يكن هناك أي تأثير في ضبط الداء السكري أو نوب الحماض الخلوني السكري.[3]

وأكّدَت دراسة Ibtihag Ibaid et al. المجراة في السودان عام 2021 على إمكانية الاعتماد على أضداد tTGA في تشخيص الداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري عندما يكون عيار الأضداد أكثر من 10 أضعاف الحد الأعلى للطبيعي إذ بلغت نسبة انتشار الداء الزلاقي تقريباً 6.9% في حين لم توجد أي علاقة بين الإصابة بالداء الزلاقي والجنس أو العمر أو مدة الداء السكري.[4]

وَجدت دراسة Rasha Odeh et al. في الأردن التي نُشرَت عام 2019 وشَملت 538 مشاركاً ارتباطاً مهماً بين تطور الداء الزلاقي والعمر المبكر لدى تشخيص الداء السكري.[5]

أمّا دراسة Mara Cerqueiro Bybrant et al. المُجراة في السويد عام 2020 على 2035 مشاركاً من الأطفال واليافعين فقد اقترحت إمكانية تشخيص الداء الزلاقي دون الحاجة لخزعات العفج عند الأطفال واليافعين الذين لديهم مستويات عالية من أضداد tTGA كما وجدت أن نسبة انتشاره تقارب 5.6% في حين لم تجد علاقة مهمة بين الإصابة بالداء الزلاقي والجنس.[6]

كما أظهرت دراسة Sayed Hassan et al. المُجراة في الهند عام 2020 أن نسبة انتشار الداء الزلاقي تقارب 16.8% في حين لم تجد علاقة بين الإصابة بالداء الزلاقي والجنس أو العمر عند تشخيص الداء السكري، كما لم تظهر تأثيراً للإصابة بالداء الزلاقي في جرعة الأنسولين اليومية أو الخضاب الغلوكوزي.[7]

مكونات البحث:

الجزء الأول: يتحدث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة، وعن التعريفات الأساسية حتى يكون لدى القارئ الإلمام الكامل بكل المصطلحات الواردة في الدراسة العملية ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول:

- الفصل الأول: عن النمط الأول للداء السكري والوبائيات والآلية المرضية والتظاهرات السريرية والتشخيص والاختلاطات.

- الفصل الثاني: عن الداء الزلاقي والوبائيات والآلية المرضية والتظاهرات السريرية والتشخيص والعلاج.
- الفصل الثالث: عن علاقة الداء الزلاقي والنمط الأول للداء السكري واختبارات التحري والآليات المشتركة وتوصيات الحمية خالية الغلوتين.

الجزء الثاني: الإطار العملي للدراسة والاستراتيجيات المُتبعَة خلال فترة الدراسة للوصول إلى النتائج.

تمّ تفصيل جمع العينات وطريقة الدراسة المتبعة ومعايير القبول والاستبعاد وحجم العينة، مع الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة واستمارة البحث العلمي المستخدمة والبرامج الإحصائية والطرق التحليلية المتبعة للوصول إلى النتائج.

كما قُورنت في الخاتمة مع الدراسات العالمية المشابهة، ونوقشت النتائج التي تم الوصول إليها وبُسطَت الاستنتاجات النهائية ومُحدّدات الدراسة ومُعوقاتها والتوصيات المُقترَحة وأُكّد على النتائج النهائية الناتجة.

الدراسة النظرية

الفصل الأول: الداء السكري نمط أول TYPE 1 DIABETES MELLITUS (T1DM)

التعريف:

يُعَدّ الداء السكري مرضاً شائعاً إذ يصيب تقريباً 8.8٪ من مجموع البالغين بالعالم استناداً إلى الاتحاد الدولي للداء السكري، ويشكل النمط الأول نحو 15-10% من مجمل الداء السكري.[8]

يتميز النمط الأول للداء السكري بأنه مرض مناعي ذاتي ناجم عن عوز الأنسولين المطلق كنتيجة لتخرب خلايا بيتا البنكرياسية.[8] فضلاً عن أنه يُعَدّ من أشيع الاضطرابات الغدية والاستقلابية التي تحصل في الطفولة، تقريباً 90-70٪ من المرضى يحدث لديهم تخرب لخلايا بيتا البنكرياسية بآلية مناعية متواسطة بالأضداد ويطلق عليه الشكل المناعي من النمط الأول للداء السكري كما يشار إليه بالداء السكري نمط 1a Type 1a diabetes mellitus، في حين بقية المرضى وهم الفئة الأقل يحدث لديهم تخرب خلايا بيتا لسبب مجهول إذ لم تحدّد استجابة مناعية أو أضداد لديهم وهو ما يعرف بالداء السكري نمط 1b Type 1b diabetes mellitus أو الداء السكري نمط أول مجهول السبب idiopathic T1DM، وهذا النمط لديه مركبة وراثية قوية.[8]

يرتبط النمط الأول بظهور الأضداد الذاتية التي تسبق بداية الأعراض بأشهر أو سنوات عديدة والتي يُعَدّ ظهورها مؤشراً لتطور الآلية المناعية، الأضداد التي ترافق النمط الأول للداء السكري هي الأضداد التي تستهدف الأنسولين، غلوتاميك أسيد دي كربوكسيلاز ٦٥ ألف كيلو دالتون 65 KDa glutamic acid decarboxylase (GAD65)، البروتين المرتبط بالأنسولينوما-٢ insulinoma-associated protein 2 (IA-2)، أو ناقل الزنك -٨ Zinc transporter-8 (ZNT8).[9]

يُعَدّ وجود أنماط جينية محددة لمستضدات البيض البشرية HLA وبشكل خاص HLA–DR و HLA–DQ لدى الأفراد عامل خطورة لظهور اثنين أو أكثر من الأضداد الذاتية وبالتالي تطور النمط الأول للداء السكري.[8]

تقسم الآلية المرضية للنمط الأول إلى مراحل تبدأ بظهور الأضداد الذاتية، تخرب خلايا بيتا البنكرياسية، اضطراب سكر الدم ثم أخيراً ظهور أعراض ارتفاع سكر الدم.[8] كما هو موضح في الجدول (1):

جدول 1 مراحل النمط الأول للداء السكري. [10]

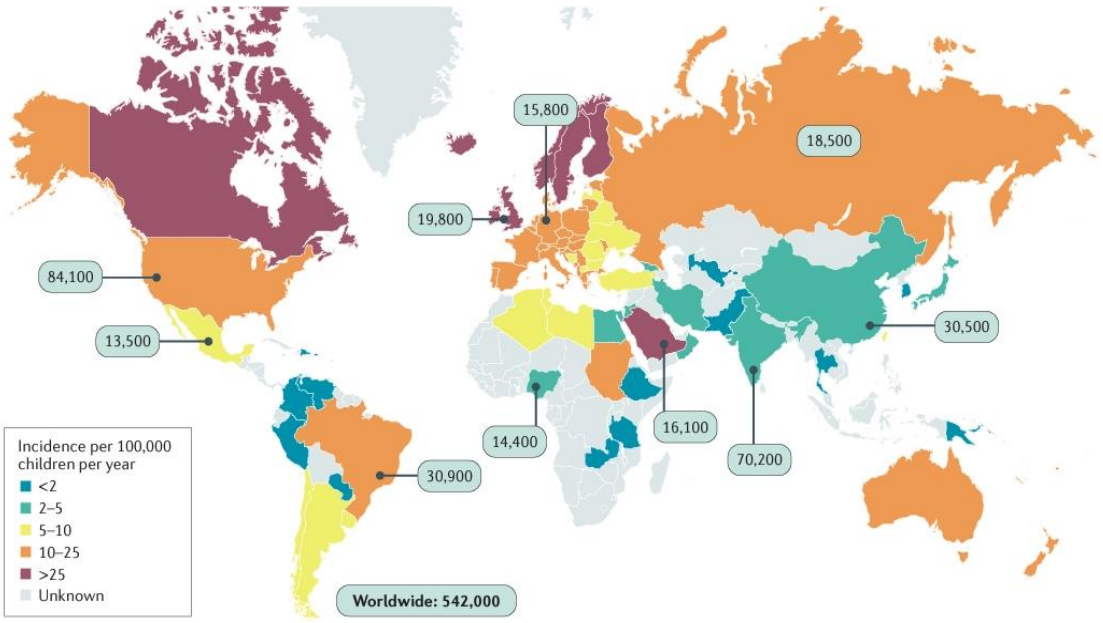
	المرحلة الأولى	المرحلة الثانية	المرحلة الثالثة
الخصائص:	*مناعة ذاتية *أرقام سكر الدم طبيعية *ماقبل عرضي	* مناعة ذاتية *اضطراب أرقام سكر الدم. *ماقبل عرضي	*مناعة ذاتية *ارتفاع أرقام سكر الدم *عرضي
معايير التشخيص:	*أضداد ذاتية متعددة *لا يوجد اضطراب سكر دم صيامي impaired fasting glucose (IFG). *لا يوجد اضطراب تحمل سكر الدم Impaired Glucose Tolerance (IGT).	*أضداد ذاتية متعددة *اضطراب سكر الدم IGF و/أو IGT. *سكر دم صيامي fasting plasma glucose (FPG) بين 100–125 ملغ/دل. *سكر بلازما بعد ساعتين من اختبار تحمل السكر 2-h plasma glucose (2-h PG) بين 140–190 ملغ/دل. *خضاب غلوكوزي بين 5.7–6.4% أو زيادة 10% بالخضاب الغلوكوزي.	*الأضداد الذاتية قد تصبح سلبية. *داء سكري صريح وفق المعايير.

الوبائيات:

يتزايد معدل حدوث النمط الأول للداء السكري في جميع أنحاء العالم إذ يتم تشخيص ما يقارب 90 ألف طفل سنوياً، كما يختلف معدل الإصابة بشكل ملحوظ بين البلدان إذ تبلغ أعلى نسبة في الدول الاسكندنافية ثمّ الدول الأوروبية مثل المملكة المتحدة وأمريكا الشمالية وأستراليا.

أما في آسيا مثل الصين وكوريا واليابان فيُعَدّ النمط الأول للداء السكري نادر الحدوث، قد يكون هذا الاختلاف بالحدوث مرتبطاً بعوامل جينية (انتشار عوامل الخطر الوراثي لـ HLA) وعوامل بيئية ونمط الحياة بما في ذلك النظافة وإنتانات الطفولة.[8]

يمكن للنمط الأول للداء السكري أن يتظاهر بأي عمر مع وجود ذروة للإصابة في عمر 14–12 سنة إذ تشير البيانات الحديثة إلى أن هذا قد يكون ناجماً عن التشخيص المبكر، لا سيما في البلدان ذات معدلات الإصابة العالية. وهذا الانتشار العالمي موضح في الشكل رقم (1).



الشكل 1 معدل انتشار النمط الأول للداء السكري في العالم. [8]

العوامل المرضية:

الأضداد الذاتية:

قدّم تحري الأضداد الذاتية التي تستهدف خلايا بيتا عند حديثي الولادة الذين ولدوا في عائلة لدى الأب أو الأم فيها النمط الأول للداء السكري بالمقارنة مع سكان طبيعيين مفهوماً أفضل عن توقيت ظهور الأضداد الذاتية، وتحليلاً للعوامل الوراثية والبيئية التي شرحت ظهور الأضداد الأول، إذ تبين أن الأضداد الذاتية التي تظهر أولاً بالمصل هي التي تستهدف الأنسولين أو GAD، في حين يرتبط ترتيب ظهور هذه الأضداد بالعمر والاختلاف الجيني.[11.9] من المحتمل أن هناك عدّة عوامل تتدخل بآلية ظهور أضداد الـ GAD65 حيث وجد أن الأطفال الذين طوّروا هذه الأضداد أولاً لديهم النمط الجيني HLA DR3-DQ2، أما الأضداد الأخرى فيمكن أن تتطور بعد أضداد الأنسولين أو أضداد GAD.[8]

الوراثة:

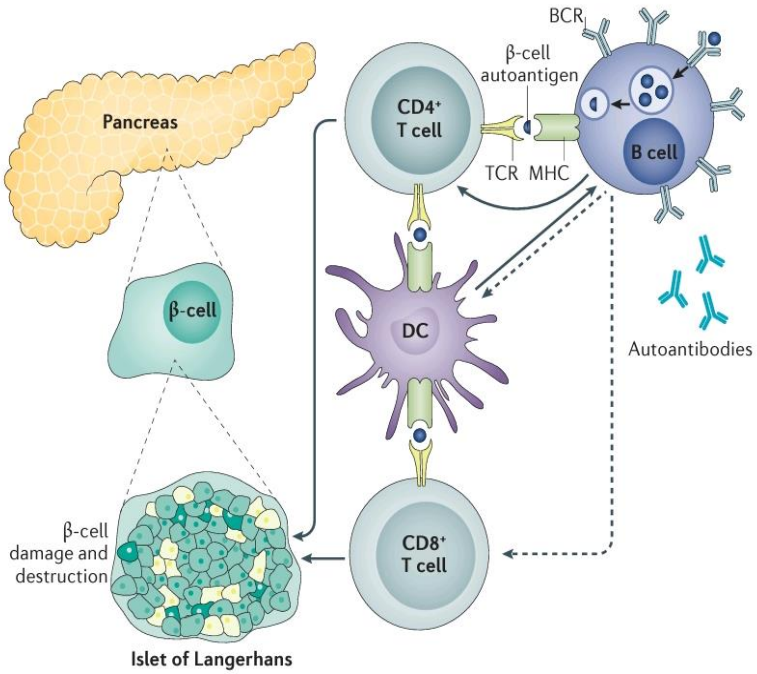
يُعَدّ النمط الأول للداء السكري مرضاً يتأثر بكل من العوامل الوراثية والعوامل البيئية إذ إنّ عوامل الخطر الجينية ضرورية ولكنها غير كافية لحدوث المرض،[8] حيث تُعدّ HLA CLASS 2 عوامل الخطر الجينية الرئيسة للنمط الأول للداء السكري في العالم الغربي وخاصة HLA-DR3-DQ2 وHLA-DR4-DQ8 على الصبغي السادس، إذ ترتبط مع ظهور أضداد خلايا بيتا البنكرياسية فضلاً عن ارتباطها مع نمط الأضداد الذاتية التي تظهر أولاً. يُعَدّ الأفراد الذين لديهم النمط HLA-DR3-DQ2 أكثر ميلاً لظهور أضداد الـ GAD65 أولاً مقارنةً بأضداد الأنسولين في حين الأفراد الذين لديهم النمط HLA-DR4-DQ8 يطورون أضداد الأنسولين أولاً ولكن يمكن أن يتطور لديهم أضداد GAD65 أيضاً.[8]

العوامل البيئية:

اقتُرحت العديد من العوامل البيئية مثل العدوى الفيروسية،[12]توقيت الإدخال الأول للغذاء،[13]والإنتانات الحملية[14] كعوامل مقترحة مسببة، يُعَدّ التعرض البيئي عاملاً ضعيفاً مسبباً إلّا أن اتحاده مع العوامل الأخرى يحرض ظهور أول ضد ذاتي مستهدف لخلايا بيتا البنكرياسية.[8]

الآلية الإمراضية:

يحدث تفاعل بين الخلايا البائية والخلايا التائية إيجابية الـ CD4/CD8 والخلايا المتغصنة حيث يقوم المستضد المقدم من قبل الخلايا البائية والخلايا المتغصنة بتفعيل خلايا تائية متخصصة بخلايا بيتا البنكرياسية فضلاً عن تعرض الخلايا البائية لمستضدات خلايا بيتا مما يقود إلى إنتاج أضداد تستهدف جزر البنكرياس وتستخدم كمشعر للمرض بالمرحلة اللا عرضية. كما هو موضح بالشكل (2).



الشكل 2 الآلية المرضية للنمط الأول للداء السكري.[8]

التظاهرات السريرية:

يؤدي النمط الأول للداء السكري إلى تخرب خلايا بيتا البنكرياسية ومن ثمّ عوز الأنسولين وارتفاع مستوى سكر الدم، وعادةً ما تكون الأعراض السريرية سريعة (من أيام لأسابيع) خاصةً عند الأطفال وتشمل البوال، والسهاف، ونقص الوزن، والآلام البطنية، والصداع ، والحماض الخلوني السكري.[15]

تُشخّص حالات أغلب المرضى(أكثر من 95٪) بناء على وجود أعراض لفرط سكر الدم،[16]بالمقابل فإن نسبة قليلة من المرضى تُشخّص حالاتهم بعد إجراء فحوص روتينية أو اختبارات مسحية.[8]

التشخيص:

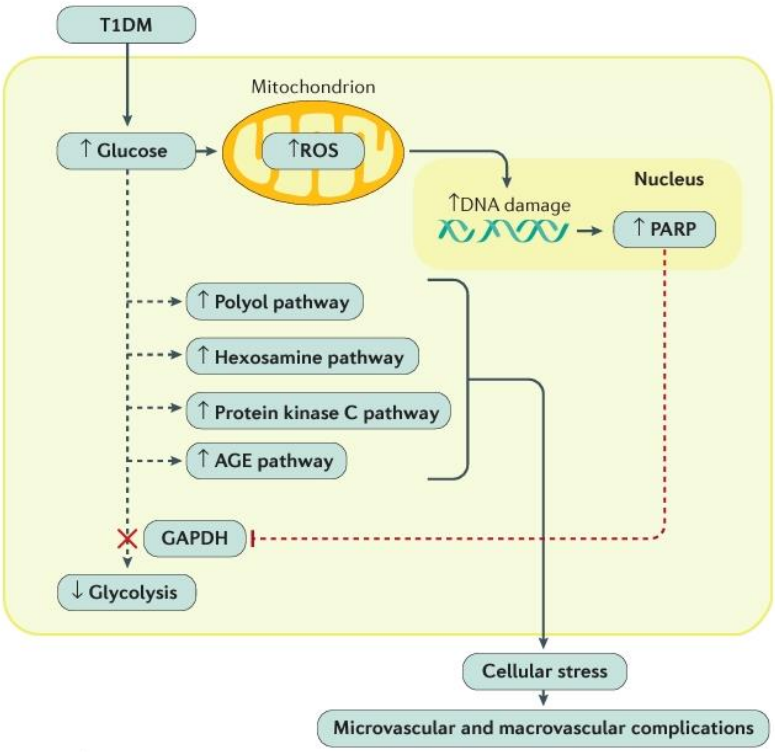
يُشخّص عادةً المرض بالمرحلة الثالثة، وقد وضعت الجمعية الأمريكية للداء السكري American Diabetes Association (ADA) معايير لتشخيص الداء السكري بناءً على علامات لاضطراب استقلاب سكر الدم بمعزل عن نمط الداء السكري، يعتمد تشخيص النمط الأول للداء السكري على وجود عوز أنسولين الدم مع أعراض الداء السكري فضلاً عن دليل لوجود أضداد خلايا بيتا البنكرياسية، وتؤكد الـ ADA على أنّ وجود صورة سريرية تتماشى مع النمط الأول للداء السكري مع سلبية أضداد خلايا بيتا هو الشكل مجهول السبب. وهذه المعايير موضحة بالجدول (2).

جدول2 معايير تشخيص الداء السكري. [10]

سكر دم صيامي FPG أكثر أو يساوي 126 ملغ/دل (8 ممول/ل)، يعرف الصيام بالامتناع عن الوارد الحروري لمدة 8 ساعات على الأقل.
أو
سكر دم بعد ساعتين من اختبار تحمل سكر الدم 2-h PG أكثر أو يساوي 200 ملغ/دل (11.1ممول/ل)، يجرى اختبار تحمل سكر الدم وفق توصيات منظمة الصحة العالمية World Health Organisation (WHO) باستخدام 75 غ غلوكوز مذاب بالماء.
أو
الخضاب الغلوكوزي أكثر أو يساوي 6.5%. هذا الاختبار يجب إجراؤه في مخبر يعتمد الطريقة الموحدة الدولية للغليكوهيموغلوبين National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).
أو
سكر دم عشوائي أكثر أو يساوي 200 ملغ/دل (11.1ممول/ل) في حال كان لدى المريض أعراض ارتفاع سكر الدم أو هجمة ارتفاع سكر دم.

الاختلاطات:

تقسم الاختلاطات التي تحدث عادة في النمط الأول بعد سنوات من الضبط السيئ للداء السكري إلى أوعية دقيقة وأوعية كبيرة إذ تتضمن اختلاطات الأوعية الدقيقة كل من اعتلال الكلية واعتلال الشبكية واعتلال الأعصاب وهي نوعية للداء السكري في حين تتظاهر اختلاطات الأوعية الكبيرة بالداء القلبي الإكليلي، الحادث الوعائي الدماغي وإصابة الشرايين المحيطية وهي غير نوعية للداء السكري.[8] تؤدي زيادة مستويات الغلوكوز داخل الخلايا إلى شدة تأكسدية وزيادة إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية reactive oxygen species (ROS)، والتي لها العديد من التأثيرات مثل التسبب في فواصل خيوط الحمض النووي Deoxyribonucleic acid (DNA). ينشط تلف الحمض النووي أنزيم البولي بوليميراز الذي يقوم بتصنيع بوليمرات من ADP–ribose. ترتبط هذه البوليمرات مع الغليسر الدهيد ديهيدروجيناز glyceraldehyde–3–phosphate–dehydrogenase (GAPDH) وتعدله. يؤثر GAPDH في سبيل تحلل السكر بحيث يتم تحويل وسائط تحلل السكر إلى مسارات إشارات مسببة للأمراض، فضلاً عن أن التراكم اللاحق لهذه الوسائط يؤدي إلى تعطيل أنزيمين يحتويان على تأثيرات مضادة لتصلب الشرايين وهما أكسيد النيتريك البطاني والبروستاسيكلين كما هو موضح في الشكل (3).



الشكل 3 آليات الأذية الخلوية المحدثة بارتفاع سكر الدم.[8]

الفصل الثاني: الداء الزلاقي CELIAC DISEASE (CD)

يُعَدّ الداء الزلاقي مرضاً مناعياً ذاتياً يتميز باعتلال الأمعاء الدقيقة، وأعراض جهازية تتعلق بسوء الامتصاص، وأضداد الترانسغلوتاميناز النسيجي فضلاً عن تحديد العامل الممرض المسبب وهو الغلوتين. يُعَبّر الغلوتين عن البروتينات القابلة للذوبان بالكحول الموجودة في مختلف الحبوب بما في ذلك القمح والجاودار والشعير والحنطة والكاموت.[17] كما أن إزالة العامل المحرض تؤدي إلى تحسن الأعراض واعتلال الأمعاء عند معظم المرضى.[18]

الوبائيات:

أظهرت مراجعة منهجية للانتشار العالمي للداء الزلاقي أن معدل الانتشار المصلي 1.4% مع اختلاف بين القارات من 1.3% في جنوب أميركا إلى 1.8% في آسيا.[18]

يمكن للداء الزلاقي أن يتطور في أي عمر من الطفولة الباكرة حتى الشيخوخة مع ذروتين للحدوث الأولى بعد الفطام في السنتين الأولى للعمر والثانية في العقد الثاني أو الثالث من العمر، فضلاً عن أن حدوث الداء الزلاقي أكثر شيوعاً عند الإناث مقارنة مع الذكور مع نسبة إناث/ذكور بين 1:2 إلى 1:3 [17].

تؤثر عوامل عدّة على دراسة نسبة انتشار الداء الزلاقي إذ هناك نسبة كبيرة من الأفراد غير مشخصة ويعود ذلك إلى عدّة أسباب منها: بعض الأفراد يعانون من أعراض خفيفة أو غير عرضيين،[19]بينما يعاني آخرون من أعراض طويلة الأمد قد تعزى إلى متلازمة هيوجية الأمعاء،[20]فضلاً عن خضوع بعض المرضى لإجراء تنظير هضمي علوي دون أخذ خزعات من العفج بسبب وجود مظهر طبيعي للأمعاء أثناء التنظير.[21]

يمثل الجدول رقم (3) عوامل الخطورة المتعلقة بالـ CD.

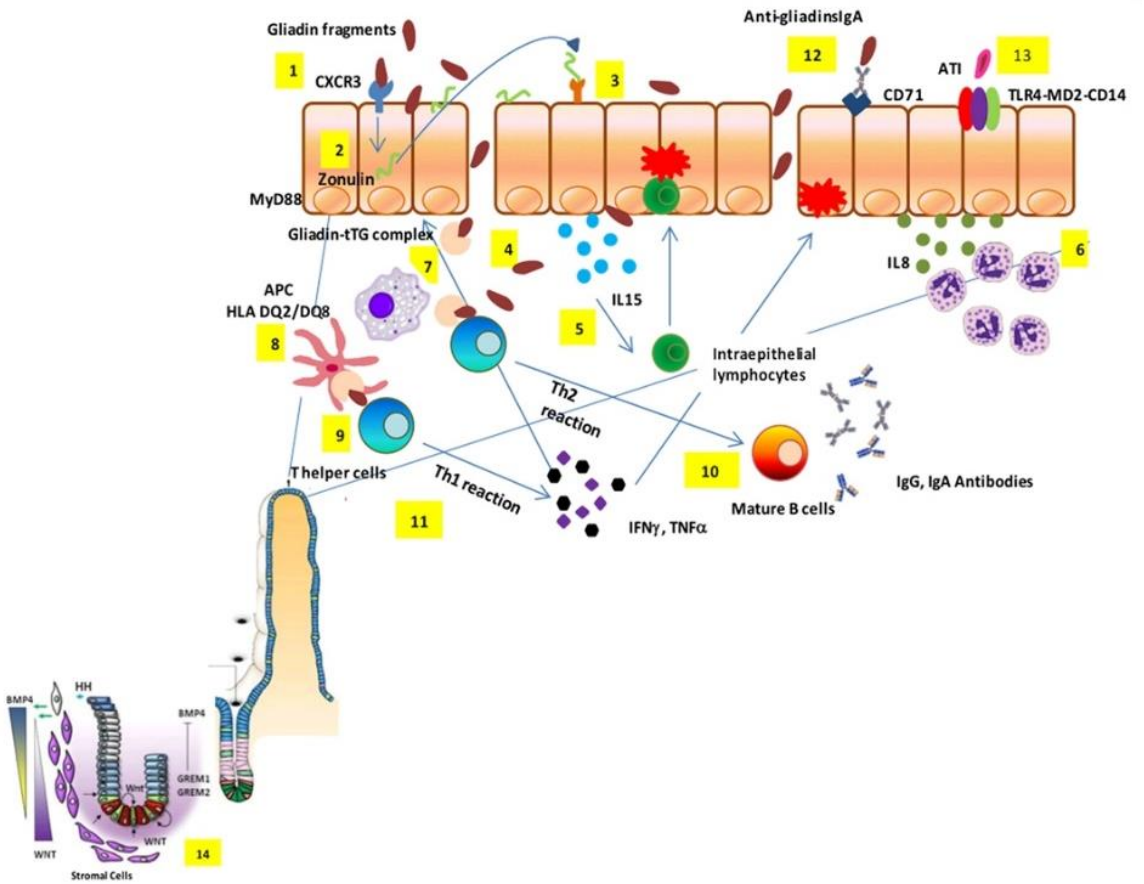
جدول 3 عوامل الخطورة المتعلقة بالداء الزلاقي. [18]

عامل الخطورة	الخصائص
* HLA DQ2 و HLA DQ8 .	– التوأم متماثلي الزيجوت 83–49%.
*كمية الغلوتين المستهلكة في الطفولة.	–تترافق الكميات الكبيرة من الغلوتين مع زيادة خطر الإصابة بالداء الزلاقي.
*الطفل الصغير نسبة لعمر الحمل.	–
*مدة الإرضاع الوالدي القصيرة.	–
*الولادة بفصل الصيف.	–
*الأدوية المثبطة للإفراز الحامضي بالمعدة.	–
*استخدام الصادات.	–
*الإصابة بفيروس الروتا Rotavirus .	–
*الإصابة بفيروس الريو Riovirus .	–

الآلية المرضية:

تتفاعل جزيئات الغلياذين المهضومة جزئياً مع مستقبل الكيموكين 3 (chemokine receptor 3) على الجانب القمي من الظهارة وهذا يؤدي إلى استجابة أولية متمثلة بإطلاق الزونولين فيتفاعل الزونولين مع الظهارة المعوية ويحرض زيادة نفوذية الأمعاء، يسهل الفقدان الوظيفي لحاجز الأمعاء نقل ببتيد الغلياذين من اللمعة إلى الصفيحة الخاصة وهذا يؤدي إلى إطلاق كل من الانترليوكين 15 (IL–15)، عامل نمو الخلايا الكيراتينية (keratinocyte growth factor) والانترليوكين 8 (IL–8) فضلاً عن تجمع للعدلات بالصفيحة الخاصة وإطلاق للسايتوكينات الالتهابية مما ينجم عنه موت خلوي متواسط بالمناعة للخلايا المعوية وإطلاق الترانسغلوتاميناز النسيجي داخل الخلوي وببتيدات الغلياذين منزوع الأميد جزئياً إذ يتم التعرف إلى الغلياذين

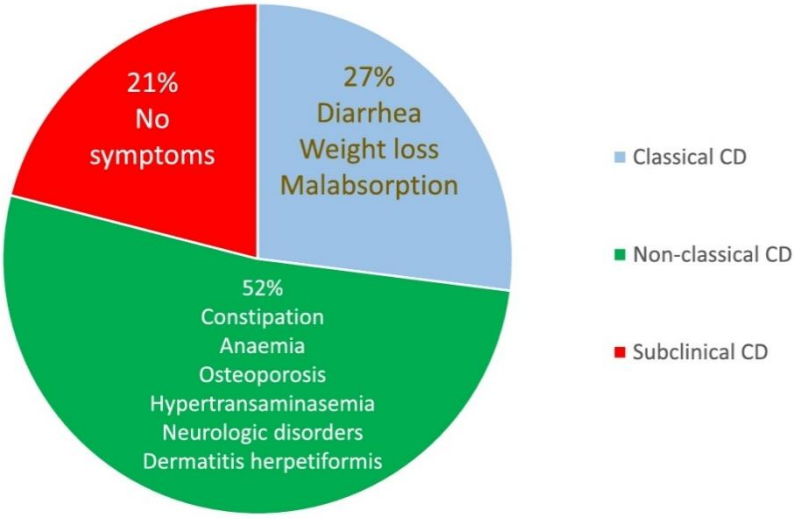
منزوع الأميد بوساطة الخلايا المقدمة للمستضد DQ2/8+ ثم تقديمه للخلايا التائية المساعدة التي تقوم بدورها بتفعيل الخلايا البائية وهذا ينتج عنه أجسام مضادة للغلوبولينات المناعية immunoglobulin A (IgA) و immunoglobulin G (IgG) و immunoglobulin M (IgM) ضد الترانسغلوتاميناز النسيجي فضلاً عن إنتاج سايتوكينات التهابية مثل انترفيرون غاما (interferon γ) والعامل المنخر الورمي ألفا tumor necrosis factor α (TNF) التي تفاقم نفوذية الأمعاء وتبدأ مع الخلايا التائية القاتلة الاعتلال المعوي. تُعبّر الخلايا المعوية المتأذية عن ناقل CD71 على جانبها القمي ومن ثمّ يَعبُر الغلوتين من اللّمعة إلى الصفيحة الخاصة للظهارة المعوية حيث يؤدي التفاعل بين الخلايا التائية إيجابية الـ CD4 والغليادين في الصفيحة الخاصة إلى تنشيطها وتكاثرها مع إنتاج وسائط التهابية ينتج عنه فرط تنسج الخبيئات وضمور زغابي ثانوي لموت الخلايا الظهارية المعوية الناجمة عن الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة. كما هو موضح بالشكل رقم (4).



الشكل 4 الآلية المرضية لـ CD [17]

التظاهرات السريرية:

يتظاهر معظم المرضى بالإسهال وقد انخفضت نسبة المرضى الذين يعانون من الإسهال من 73% قبل عام 1993 إلى 43% بعد ذلك وبالرغم من أن الإسهال مازال أكثر الأعراض شيوعاً إلا أنّ هناك نسبة من المرضى الذين شُخّصوا بالداء الزلاقي بناءً على علامات أو أعراض أخرى مثل: هشاشة العظام، وفقر الدم، وانتفاخ البطن بالإضافة إلى وجود أعراض غير شائعة مثل: العقم،[22] والأعراض العصبية النفسية،[23] وارتفاع خمائر الكبد وبناء على ذلك أصبح يصنف إلى نموذجي، غير نموذجي وتحت سريري.[18] كما هو موضح بالشكل رقم (5).



الشكل 5 تصنيف الداء الزلاقي حسب الأعراض[18]

شُخّص الداء الزلاقي عند نسبة من المرضى بعد إجراء فحوص التحري الروتينية وهم المرضى الذين لديهم قصة عائلية إيجابية للداء الزلاقي أو لديهم أمراض مناعية من المعروف ترافقها مع الداء الزلاقي مثل النمط الأول للداء السكري وأمراض الدرق المناعية،[19] يمكن للحمية الخالية من الغلوتين Gluten Free Diet (GFD) أن تحسّن ليس فقط أعراض الداء الزلاقي وإنما المرض المرافق أيضاً. كما هو موضح بالجدول رقم (4).

جدول 4 الأمراض المترافقة مع الداء الزلاقي.[17]

Autoimmune	Idiopathic	Chromosomal
Type 1 diabetes mellitus	Dilated cardiomyopathy	Down syndrome
Hashimoto's thyroiditis	Epilepsy with or without occipital calcifications	Turner syndrome
Graves' disease	Cerebellar ataxia	William's syndrome
Autoimmune hepatitis	Peripheral neuropathy	
Primary biliary cholangitis	Multiple myoclonic seizures	
Primary sclerosing cholangitis	Multiple sclerosis	
Dermatitis herpetiformis	Cerebral atrophy	
Vitiligo	Chronic inflammatory intestinal diseases	
Addison's disease	Sarcoidosis	
Alopecia	Atopy	
Psoriasis		
IgA deficiency		
Autoimmune atrophic gastritis		
Autoimmune hemolytic anemia		
Sjogren's syndrome		
Scleroderma		
Systemic erythematosus lupus		
Polymyositis		
Rheumatoid arthritis		
Myasthenia gravis		
IgA nephropathy (Berger's disease)		

أوصت جمعية أميركا الشمالية لأمراض الجهاز الهضمي والكبد والتغذية للأطفال ممن هم: أقارب درجة أولى لمريض الداء الزلاقي، ومرضى النمط الأول للداء السكري، والتهاب الدرق المناعي، ومتلازمة داون، ومتلازمة تورنر، ومتلازمة ويليام، وعوز الـ IgA الانتقائي أن يتم تحري وجود الداء الزلاقي لديهم حتى بغياب الأعراض.[24]

التشخيص:

الاختبارات المصلية:

تُعدّ الفحوص المصلية مهمّة في تشخيص الداء الزلاقي فهناك أدلة كثيرة تدعم استخدام أضداد الترانسغلوتاميناز النسيجي كخط أول لتشخيص الداء الزلاقي مع حساسية ونوعية بنسبة 95%.[25] استُخدمت سابقاً أضداد الغليادين لعقود في الكشف عن الداء الزلاقي ولم تُعد تستخدم حالياً كخط أول بسبب أدائها المنخفض مقارنة بالاختبارات الأخرى.

تستخدم أضداد الاندوميزيوم Endomysium antibody–IgA (EMA–IgA) بشكل أساسي كاختبار مؤكد لنوعيتها العالية 100%. تقاس مستويات الـ IgA الكلية أولاً للتأكد من أنها طبيعية وفي حال كانت منخفضة تستخدم الاختبارات المصلية القائمة على الغلوبولين المناعي ج Immunoglobulin G (IgG).[18]

تعتمد نتيجة الأضداد على تناول الغلوتين لذلك يجب إعلام المرضى أن إيقاف الغلوتين أو تخفيضه قبل الاختبار يمكن أن يعطي سلبية كاذبة، إذ وجد أن ما يقارب 80% من المرضى لديهم أضداد سلبية بعد 6–12 شهراً من الالتزام بحمية خالية الغلوتين.[18]

الفحص الجيني:

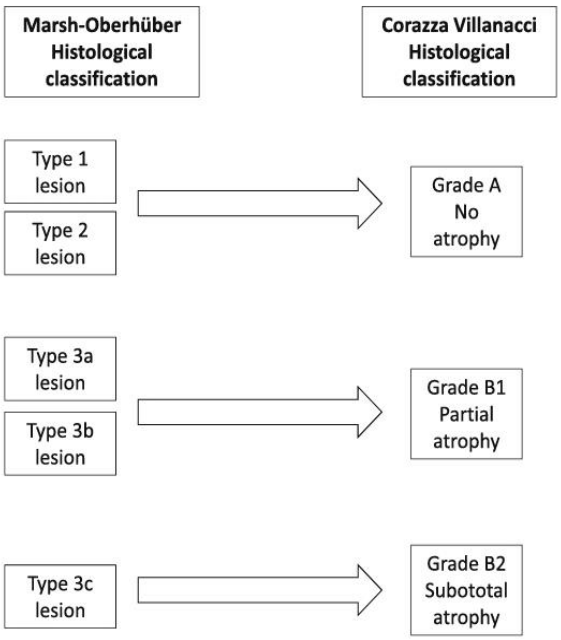
على الرغم من أن وجود كل من HLA–DQB1 و HLA–DQA1 يزيد خطر الإصابة بالداء الزلاقي فإن إيجابية هذه الأليلات غير مطلوبة للتشخيص عند معظم المرضى ولكن سلبية النتائج تستبعد التشخيص إذ تبلغ القيمة التنبؤية السلبية أكثر من 99%. تستخدم الاختبارات الجينية لاستبعاد الداء الزلاقي في حالات سريرية محددة كما هو الحال بالنسبة للمرضى الذين لديهم نتائج ملتبسة من خزعة الأمعاء (تصنيف مارش MARSH يتوافق مع 1 أو2) أي وجود زيادة لمفاويات داخل الظهارة وفرط تنسج خبيئات لكن غياب ضمور الزغابات، فضلاً عن المرضى الذين يتبعون نظاماً خالياً من الغلوتين ولم يقوموا بإجراء الأضداد قبل البدء بالحمية، والمرضى الذين لديهم عدم توافق بين الأضداد ونتيجة الخزعة أو الاشتباه بوجود داء زلاقي معند.[18]

خزعة العفج:

لم يعد التحليل الجيني للأنماط HLA–DQ2 أو HLA–DQ8 من معايير الجمعية الأوروبية لأمراض الجهاز الهضمي والكبد والتغذية للأطفال والتي حُدّثَت عام 2020.[26] تشمل التوصيات الحالية أخذ أربع خزعات من القطعة الثانية للعفج وخزعتين من البصلة.

يمكن تصنيف الأنماط المختلفة من آفات الغشاء المخاطي المعوي إلى خمس مراحل وفقاً لتصنيف مارش المعدل بوساطة اوبرهوبر Oberhüber Modified Classification التي تستخدم حالياً في جميع المراكز المرجعية من أجل تشخيص الداء الزلاقي. كما هو موضح بالشكل رقم (6).[17]

تظهر الخزعة: ضموراً زغابياً، وتكاثراً لمفاوياً داخل الظهارة وفرط تنسج خبيئات، فضلاً عن أن الاضطرابات النسيجية المرتبطة بالداء الزلاقي ليست بالضرورة أن تكون موجودة على طول العفج كما هو موضح بالشكل رقم (7).[18]



الشكل 6 تصنيف مارش النسيجي المعدل لخزعة الـ CD.[17]

الشكل 7 خزعة العفج في الداء الزلاقي.[18]

العلاج:

تُعَدّ الحمية خالية الغلوتين العلاج الوحيد الفعال المتاح للداء الزلاقي إذ إنّها تؤدي إلى غياب الأعراض المعوية، خارج المعوية، سلبية الأضداد، وعودة نمو زغابات الأمعاء.[18]

الفصل الثالث: علاقة الداء السكري نمط أول مع الداء الزلاقي

أصبح الارتباط بين النمط الأول للداء السكري والداء الزلاقي معروفاً بشكل متزايد لا سيما في ضوء الفحص الروتيني لمرضى الداء السكري بحثاً عن الداء الزلاقي. يقدر نحو 5٪ من مرضى الداء السكري بأن لديهم داء زلاقي، وعادةً يسبق الداء السكري الداء الزلاقي بالحدوث عندما يكون كلا الاضطرابين موجودين في المريض نفسه.[27] يعزى التزامن بين هذين الاضطرابين إلى تشارك الأنماط الجينية الشائعة لـ HLA عالية الخطورة DR–DQ، ومع ذلك فإن الأدلة الحديثة تشير إلى أن العوامل البيئية أو غير الوراثية تؤدي دوراً مهماً في الارتباط بين هذين الاضطرابين.[28]

اختبارات التحري والتشخيص:

المرضى الذين يعانون من النمط الأول للداء السكري معرّضين بشكل متزايد لخطر الإصابة بالداء الزلاقي إذ يبلغ خطر إصابتهم بالداء الزلاقي نحو 5٪ في حين أن خطر الإصابة به في عامة السكان هو 1٪.[28]

يختلف خطر ترافق النمط الأول للداء السكري مع الداء الزلاقي في أنحاء العالم إذ يبلغ معدل الانتشار نحو 1.6٪ في فرنسا، و2.4٪ في فنلندا، و9.7٪ في السويد، و11.1٪ في شمال الهند.[28]

توصي إرشادات الممارسة السريرية المتخصصة بفحص جميع مرضى الأطفال والمراهقين المصابين بالنمط الأول للداء السكري بعد فترة قصيرة من التشخيص ثم بعد سنتين وخمس سنوات من التشخيص في حال كان التحري البدئي سلبياً.[30.29]

يجب اختبار مرضى الداء السكري الذين يعانون من أعراض توحي بوجود الداء الزلاقي مثل فقدان الوزن غير المبرر أو الألم البطني أو الانتفاخ بغض النظر عن التاريخ السابق للفحص الروتيني، كما يجب الانتباه إلى التظاهرات خارج الهضمية للداء الزلاقي والتي تشمل ضعف النمو وتأخر البلوغ ونقص الكثافة العظمية وفقر الدم وعيوب ميناء الأسنان، والاكتئاب فضلاً عن أن نقص سكر الدم غير المبرر يُعَدّ أيضاً من مظاهر الداء الزلاقي.[28]

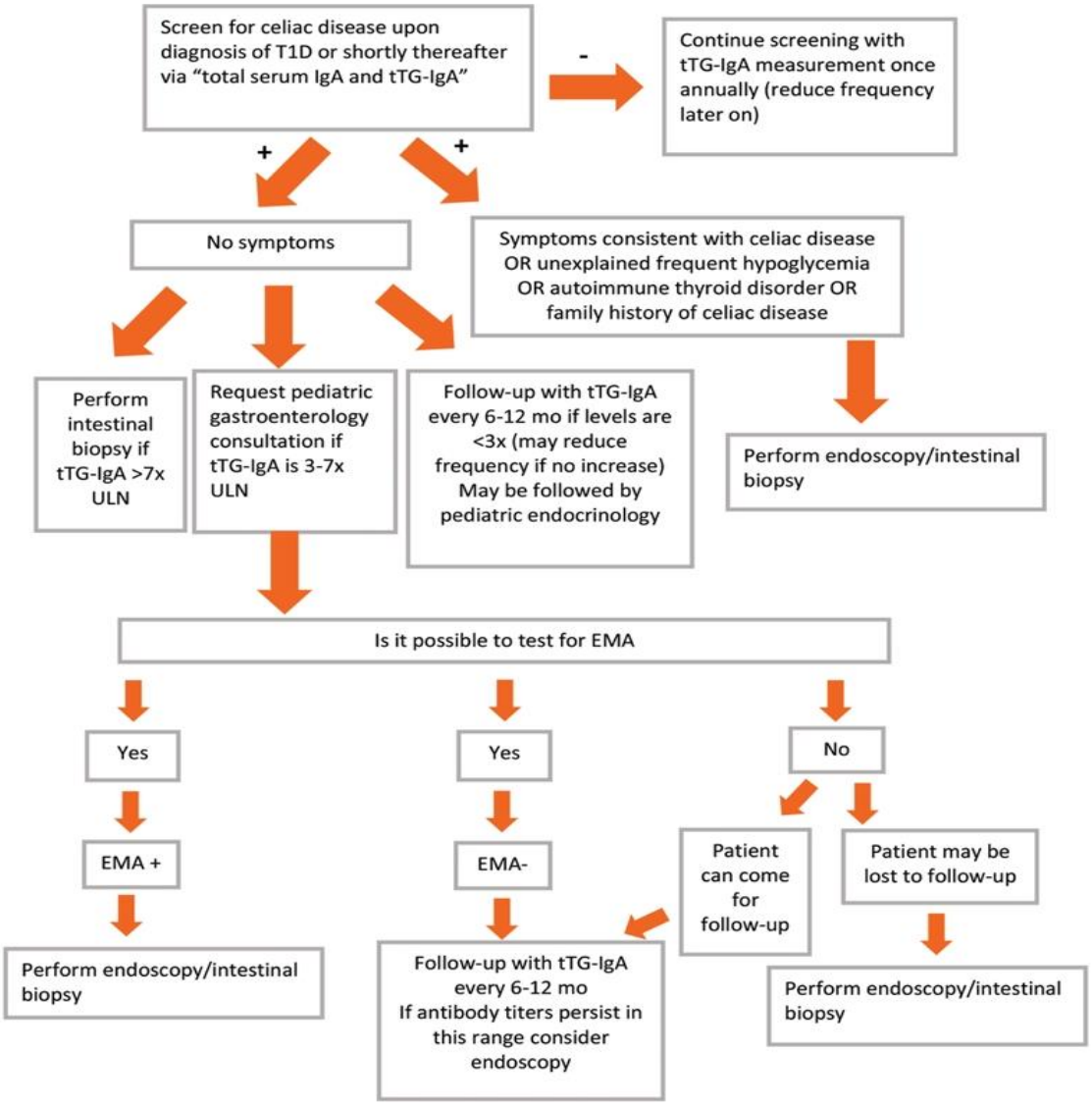
يتم التحري عن الداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري بإجراء كل من IgA المصل وanti-tTG التي تتمتع بحساسية عالية جداً ونوعية مع قيمة تنبؤية إيجابية نحو 72٪. [31]

تؤكد التوصيات على إجراء الأجسام المضادة للاندوميزيوم للتحقق من ارتفاع غير طبيعي لأضداد الترانسغلوتاميناز النسيجي لدى مجموعة مرضى الداء السكري نظراً لإمكانية حدوث الإيجابية الكاذبة.

يتم إرسال عيار أضداد الـ IgA لتجنب السلبية الكاذبة لدى مريض الداء الزلاقي والمصاب بعوز الـ IgA إذ يقدر نحو 2٪ من مرضى الداء الزلاقي بأن لديهم عوز IgA في حين مرضى النمط الأول للداء السكري لديهم خطر الإصابة بعوز IgA أعلى بمقدار 10 أضعاف بالمقارنة مع عامة السكان.[28] يوصى بإجراء ببتيد الغليادين المضاد لـ IgG في الحالات التي يُكتشف عوز IgA.

على الرغم من أن المستويات العالية من أضداد الترانسغلوتاميناز النسيجي تتنبأ بشكل كبير بالداء الزلاقي فإن تأكيد التشخيص يتطلب خزعة للأمعاء الدقيقة نظراً لأن التشخيص يستلزم حمية خالية من الغلوتين مدى الحياة فإنه من الضروري الحصول على تشخيص مؤكد. [28]

بالنسبة لموقع الخزعات وعددها يجب أخذ عينتين من بصلة العفج وأربع عينات من العفج البعيد حسب توصيات الكلية الأمريكية لأمراض الهضم.[32] ويوضح الشكل رقم (8) خوارزمية تحرّي الداء الزلاقي وتشخيصه لدى مرضى النمط الأول للداء السكري.



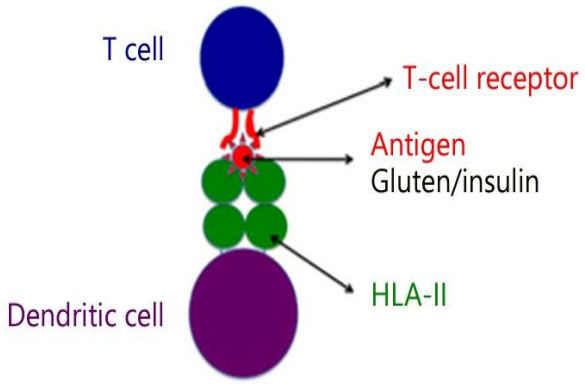
الشكل 8 خوارزمية تحري الداء الزلاقي وتشخيصه لدى مرضى النمط الأول للداء السكري. [33]

الآليات المشتركة :

الوراثة Genetics:

يعود نحو 60–40٪ من المخاطر الجينية لكلا الاضطرابين إلى جزيئات تقديم المستضد HLA من الفئة الثانية.[34] إذ تخلق جزيئات الـ HLA على سطح الخلية شقاً جزيئياً مخصصاً للجسم الأجنبي وكذلك للمستضد الذاتي.

يحدد شكل الشق الرابط والشحنات داخل الأخدود نوعية الببتيدات الرابطة له إذ يتم التعبير عن جزيئات الـ HLA من النمط الثاني على سطح الخلايا المقدمة للمستضد وهي بدورها تقدم المستضدات إلى الخلايا التائية التي تكون مستقبلاتها أيضاً نوعية للمستضد نفسه كما هو موضح بالشكل رقم (9).[28]



الشكل 9 الآلية الوراثية المشتركة للنمط الأول للداء السكري والداء الزلاقي[28].

تُعدّ جينات الـ HLA عالية الخطورة لكل من الداء السكري والداء الزلاقي شائعة نسبياً لدى عموم السكان، وغالبية الأفراد الذين يعبّرون عن هذه الجينات لن يتطور لديهم داء سكري أو داء زلاقي أي إنّ الخطورة الجينية لوحدها لا يمكن أن تفسر ارتفاع معدلات الإصابة ومن ثم فإن عوامل بيئية أو غير جينية متورطة في إمراضية كلا الاضطرابين.[35]

الآلية المناعية:

يتميز الداء الزلاقي بأنه اضطراب مناعي ذاتي وبأن المستضد الأساسي المحرّض معروف، وهو بذلك الاضطراب الوحيد العكوس بتجنب المستضد المسبب الموجود بالحمية. تشمل الآلية المرضية في الداء الزلاقي على جزيئات مستضدية من الغلوتين تَعبُر ظهارة الأمعاء الدقيقة مباشرةً من خلال تسرب الظهارة أو تلفها أو من خلال آليات أخرى مثل النقل عبر الخلوي. يتميز الغلوتين بمقاومته للتحلل الأنزيمي في لمعة الأمعاء فيتراكم بتراكيز عالية داخل اللمعة وهذا يؤدي إلى رد فعل التهابي وتخرب مناعي لظهارة الأمعاء الدقيقة.[36]

بالنسبة للنمط الأول للداء السكري لم تحدّد المستضدات الذاتية المسؤولة عن تفعيل المناعة الذاتية لكن من المحتمل أن يكون الأنسولين، أو البروأنسولين، أو GAD، أو IA-2.[37]

لم يعرف سوى القليل عن التحفيز المستضدي البدئي في النمط الأول للداء السكري لصعوبة الوصول إلى العقد اللمفية البنكرياسية إذ إنّ هذه العقد هي موقع رد الفعل على المستضدات الذاتية من البنكرياس وكذلك المستضدات الأجنبية من الجهاز الهضمي.

أظهرت الدراسات ارتباطاً مباشراً بين القناة الهضمية والعقد اللمفية البنكرياسية لذلك من الممكن أن تؤثر التغيرات التي تحدث في مخاطية الجهاز الهضمي على بداية الداء السكري وربما يقدم تفسيراً إضافياً للارتباط الوثيق بين النمط الأول للداء السكري والداء الزلاقي.[28]

العوامل البيئية:

A- الفيروسات:

اشتُبِه أن الفيروسات تؤدي دوراً في النمط الأول للداء السكري مع وجود عدّة تقارير عن حدوث الداء السكري عقب مرض فيروسي، فضلاً عن أن التباين الموسمي اقترح أيضاً أن يكون العامل الفيروسي مسبباً للنمط الأول للداء السكري مع ارتفاع معدلات الإصابة في الخريف والشتاء وانخفاض معدلات الإصابة في الصيف.[37]

أظهرت دراسة TEDDY زيادة خطورة ظهور أضداد خلايا الجزيرة البنكرياسية بعد الأمراض الشبيهة بالإنفلونزا، والتهاب الجيوب، والتهاب القصبات.[28]

B-حمية الأطفال:

أُجريَت دراسات كبرى في عدّة مراكز لتحري دور الحمية في تطور كل من الداء السكري والداء الزلاقي، تناولت هذه الدراسات بشكل أساسي مخاطر الإصابة بالداء السكري فضلاً عن علاقة توقيت إدخال الغلوتين في نظام الرضع الغذائي بالإصابة بكل من الداء السكري والداء الزلاقي، وتلخصت النتائج بما يأتي:

- لم يكن لغذاء الأطفال المحلمه hydrolyzed infant formula أي تأثير وقائي مقارنة بتركيبة حليب البقر القياسية وفقاً لدراسة TRIGR.[28]
- لم يكن لتأخير إدخال الغلوتين حتى سن 12 شهراً أي تأثير وقائي مع متابعة المجموعة مدّة تصل إلى 8 سنوات BABYDIET.[28]
- لم يكن للتعرض للغلوتين بعد السنة الأولى من العمر أي تأثير في خطر الإصابة بالداء السكري أو الداء الزلاقي في دراسة DAISY، على الرغم من أن هذه الدراسة أظهرت تقدماً متزايداً من المناعة الذاتية إلى النمط الأول للداء السكري عند الرضع المعرضين للغلوتين قبل 4 أشهر من العمر.[28]

C-الأحياء الدقيقة المعوية Gut Microbiome :

ازداد الاهتمام بوجود الأحياء الدقيقة في الأمعاء وتغيراتها نظراً لارتباط هذه التغيرات بمجموعة متنوعة من الاضطرابات بما في ذلك المناعة الذاتية.

يمكن أن يؤدي كل من النظام الغذائي، والرضاعة الطبيعية، والإنتانات، والصادات الحيوية، والموقع الجغرافي وطريقة الولادة إلى تغيرات بالأحياء الدقيقة المعوية.[38]

توصيات الحمية خالية الغلوتين:

-تشمل الحمية نزع كل من القمح والشعير والشيلم ومنتجاتها من الحمية.[39]

-تختلف تركيبة المنتجات خالية الغلوتين عن تلك الحاوية على الغلوتين إذ تُعَدّ معظم الأطعمة الخالية من الغلوتين فقيرة بالبروتين والألياف وغنية بالكاربوهيدرات والدسم مع مشعر سكري مرتفع[40،41] وهذا يؤدي إلى ارتفاع أرقام سكر الدم عند الأطفال المصابين بالنمط الأول للداء السكري مع الداء الزلاقي مقارنةً بأولئك الذين لديهم داء السكري دون داء زلاقي،[42] وبالتالي فإن جرعة الأنسولين وتوقيت إعطاء الأنسولين يجب أن يحدد بناء على المحتوى الغذائي للحمية خالية الغلوتين كما ينصح بزيادة تنوع الأطعمة خالية الغلوتين مما يساعد الأطفال والبالغين الذين لديهم داء سكري وداء زلاقي على تحسين نمط الحياة وضبط أفضل للداء السكري.[42]

-لا يوجد دليل يدعم فوائد الحمية خالية الغلوتين لدى مرضى الداء السكري غير المصابين بالداء الزلاقي، ومن ثمّ لا يمكن أن يوصى بها عند هؤلاء المرضى.[43]

الدراسة العملية

أولاً: أهداف الدراسة

الهدف الرئيسي:

دراسة نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري.

الأهداف الثانوية:

- دراسة نسبة انتشار الداء الزلاقي العرضي وغير العرضي.
- دراسة تأثير الداء الزلاقي في متوسط جرعة الأنسولين اليومية.
- دراسة تأثير الداء الزلاقي في الخضاب الغلوكوزي.
- دراسة العلاقة بين العمر عند تشخيص الداء السكري والداء الزلاقي.

ثانياً: تصميم الدراسة

١- **مكان الدراسة:** مشافي الأسد والمواساة والأطفال الجامعية ومركز الزاهرة الطبي والعيادات الخارجية.

٢- **نمط الدراسة:** دراسة مقطعية مستعرضة.

٣- **زمن الدراسة:** من أيلول 2021 حتى كانون الثاني 2023 .

٤- **عينة الدراسة:** مراجعو العيادة الغدية والمقبولون في الشعبة الغدية في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين ومركز العيادات الشاملة في الزاهرة.

٥- **حجم العينة:** 105 أفراد.

٦- **معايير الاشتمال:** جميع مرضى النمط الأول للداء السكري.

٧- **معايير الاستبعاد:**

- المرضى الذين شُخّص لديهم الداء الزلاقي قبل تشخيص الداء السكري.
- المرضى الذين رفضوا إجراء التنظير الهضمي العلوي.
- المرضى الذين رفضوا المشاركة بالبحث.

٨- **مراحل العمل:**

A- أُخِذَت الموافقة المستنيرة من الأفراد الذين تنطبق عليهم معايير الاشتمال.

B- مُلِئَت استبانة لكل مشارك بالعينة تتضمن الهوية الشخصية والعمر الحالي والعمر عند تشخيص الداء السكري والأعراض والعلامات التي تشير إلى احتمال وجود الداء الزلاقي.

C- سُئِلَ المرضى عن وجود نوب نقص سكر دم (سكر دم أقل من 70 ملغ/دل) أو نوب حماض خلوني سكري (سكر دم أكثر من 250 ملغ/دل مع قيمة PH أقل من 7.30، وبيكربونات المصل أقل أو يساوي 18 مك/ل ، ووجود أجسام خلونية بالمصل أو البول.

D- حُسِبَ مشعر كتلة الجسم بنسبة Body Mass Index (BMI) وزن الجسم بالكيلوغرام إلى مربع الطول بالمتر.

E- طُلِبَت معايرة total IgA و TTG igA لدى جميع المرضى حيث عُدّت الأضداد إيجابية عندما TTG igA أكثر من 10 وحدة/ليتر.

F- طُلِبَ تنظير هضمي علوي للمرضى إيجابيي أضداد الزلاقي وأُخذَت خزعات من العفج لإثبات التشخيص ثم تم تقويم النتائج وفق تصنيف مارش إلى 0، 1، 2، 3a، 3b، 3c.

G- صُنّف المرضى في مجموعتين، مجموعة المصابين وغير المصابين بالداء الزلاقي.

H- صُنّف المرضى وفق الأعراض إلى داء زلاقي عرضي أو غير عرضي.

ثالثاً: الدراسة الإحصائية

صُنّفَت المعلومات التي دُوّنَت في الاستبانات في مجموعات وجداول بيانية، ومن ثم استُخدم برنامج SPSS إصدار 23 (الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعي SPSS إصدار 23) في تحليل البيانات، وعُدّت قيم (P) الأقل من (0.05) ذات أهمية إحصائية.

اعتُمِدت الأساليب الإحصائية الآتية في التحليل:

- **الإحصاء الوصفي:** يتمثل في دراسة التوزع النسبي لمتغيرات الدراسة النوعية (الوصفية) مثل (الجنس، السكن، الأعراض)، ودراسة الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري) للمتغيرات الكمية مثل (العمر، العمر عند تشخيص الداء السكري، الطول) مع إضافة أشكال بيانية لإغناء النتائج.

- **الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):** لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة اعتُمِدَ على الأدوات الإحصائية المناسبة لطبيعة البيانات المتاحة ونوعها التي كانت في الآتي:

  - **اختبار الاستقلال (Test for Independece)** لدراسة معنوية الارتباط بين أي متغيرين وصفيين (لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين وصفيين) وذلك من خلال تطبيق إحصائية كاي تربيع (Chi Square).

  - **اختبار جودة التطابق (Goodness of Fit Test):** لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية بين التوزيعات النسبية (النسب المئوية) لتصنيفات متغير وصفي وذلك من خلال تطبيق إحصائية كاي تربيع (Chi Square).

  - **اختبار (Mann–Whetniy U–Test)** للمقارنة بين وسطي عينتين مستقلتين، أي يستخدم للاستدلال على كون وسط أحد العينتين يختلف إحصائياً عن وسط العينة الأخرى، ويستخدم عندما يكون توزيع إحدى العينتين أو كلاهما لا يتبع التوزيع الطبيعي.

  - **اختبار (Wilcoxon Signed Ranks Test)** للمقارنة بين وسطي عينتين مرتبطتين (غير مستقلتين)، أي يستخدم للاستدلال على كون وسط أحد العينتين يختلف إحصائياً عن وسط العينة الأخرى، ويستخدم عندما يكون توزيع إحدى العينتين أو كلتيهما لا يتبع التوزيع الطبيعي.

  - **معامل ارتباط سبيرمان (Spearman)** وحساب معنويته لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين.

رابعاً: الموافقة المستنيرة

- عنوان البحث: العلاقة بين النمط الأول للداء السكري والداء الزلاقي.
- اسم الباحث: دعاء نزيه خلوف.
- تفسير الإجراءات: سيُجرى فحص سريري يتضمن قياس الوزن والطول، وستؤخذ المعلومات المتعلقة بالهوية الشخصية والأعراض والتحاليل المطلوبة من المريض.
- المخاطر والازعاجات: لا يوجد.
- الانسحاب من البحث: إنّ المشاركة في هذا البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب من الدراسة دون ترتيب أي نتيجة.
- السرية: جميع المعلومات التي ستجمع في أثناء الدراسة سرية لن يطلع عليها إلّا القائمون على البحث.
- التكلفة: لا توجد أي تكاليف مادية او حوافز مادية مقابل المشاركة.
- الموافقة: بعد الاطلاع على ما سبق، توقيعك أدناه إقرار بموافقتك على المشاركة بالبحث.

اسم المشارك **توقيع المشارك** **توقيع الباحث** **التاريخ**

خامساً: الاستبانة

اسم المريض: رقم السجل: التاريخ:

العمر: الجنس:

المكان الذي أخذت منه العينة:

المشعرات الشخصية:

العمر (السنة)	**الطول** (م)	**الوزن** (كغ)	**مشعر كتلة الجسم** (كغ/م^2)

العمر عند تشخيص الداء السكري		**نوب الحماض الخلوني السكري (DKA)**		**نوب نقص سكر الدم**	
أعراض الداء الزلاقي وعلاماته		**جرعة الأنسولين اليومية**		**لفحص السريري متضمنا فحص حالة البلوغ باستخدام تصنيف تانر Tanner**	
العمر عند تشخيص الداء الزلاقي		**Anti tissue transglutaminase IgA**		**Total IgA**	
موجودات التنظير الهضمي العلوي		**نتيجة التشريح المرضي لخزعة العفج**		**HBA1C قبل البدء بالحمية خالية الغلوتين و بعدها**	

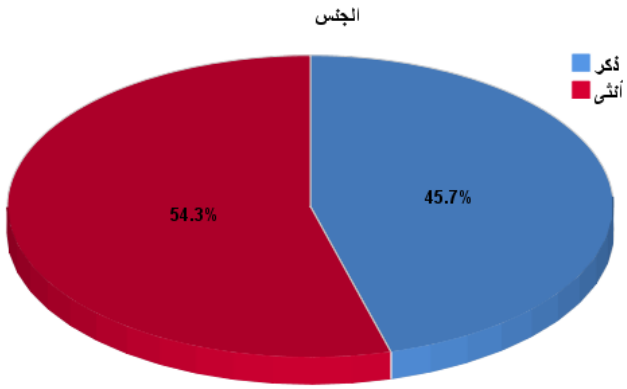
سادساً: النتائج

١) مواصفات عينة الدراسة:

شملت الدراسة 105 مشاركين ممن حققوا معايير الاشتمال، وفيما يأتي مواصفات عينة الدراسة.

التوزع النسبي لعينة الدراسة كاملة وفق الجنس:

شملت العينة 48 ذكراً (بنسبة 45.7%) و57 أنثى (بنسبة 54.3%). كما هو موضح في الشكل رقم (10).



الشكل 10 التوزع النسبي للمرضى لعينة الدراسة كاملة وفق الجنس.

التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب مجموعتي الدراسة:

يوضح الجدول رقم (5) أن عينة الدراسة توزعت–بحسب مجموعتي الدراسة– إلى 86 مريضاً(81.9%) غير مصابين بالداء الزلاقي وسميت بالمجموعة A و19 مريضاً(18.1%) مصاباً بالداء الزلاقي وسميت بالمجموعة C.

جدول 5 التوزع النسبي للمرضى بحسب مجموعتي الدراسة.

		N	%
المجموعة	غير مصابين بالداء الزلاقي A	86	81.9
	مصابين بالداء الزلاقي C	19	18.1
	المجموع	**105**	**100**

التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A، C) وفق الجنس:

يوضح الجدول رقم (6) التوزع النسبي للعينة في كل من مجموعتي الدراسة (A، C) وفق الجنس.

جدول 6 التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A،C) وفق الجنس.

المجموعة	الجنس	N	%
A	ذكر	40	46.5
	أنثى	46	53.5
	المجموع	**86**	**100**
C	ذكر	8	42.1
	أنثى	11	57.9
	المجموع	**19**	**100**

التوزع النسبي لعينة الدراسة كاملة بحسب العمر إلى أطفال وبالغين:

يوضح الجدول رقم (7) أن عينة الدراسة توزعت –بحسب أعمارهم– إلى 39 طفلاً (37.1%) و66 بالغاً (62.9%).

جدول 7 التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب العمر إلى أطفال وبالغين.

		N	%
توزع العمر	أطفال	39	37.1
	بالغين	66	62.9
	المجموع	**105**	**100**

التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A، C) بحسب توزع العمر:

يوضح الجدول رقم (8) التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من المجموعتين (A، C) بحسب توزع العمر.

جدول 8 التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من المجموعتين (A، C) بحسب توزع العمر.

المجموعة	توزع العمر	N	%
A	أطفال	29	33.7
	بالغون	57	66.3
	المجموع	**86**	**100**
C	أطفال	10	52.6
	بالغون	9	47.4
	المجموع	**19**	**100**

التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عدد مرات نوب حماض خلوني:

يوضح الجدول رقم (9) التوزع النسبي لعينة الدراسة كاملة بحسب عدد مرات نوب حماض خلوني.

جدول 9 التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عدد مرات نوب حماض خلوني.

		N	%
عدد مرات وجود نوب حماض خلوني	لا يوجد نوب	23	21.9
	نوبة بالسنة	79	75.2
	أكثر من نوبة بالسنة	3	2.9
	المجموع	**105**	**100**

التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A، C) بحسب عدد مرات نوب حماض خلوني:

يوضح الجدول رقم (10) التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A، C) بحسب عدد مرات نوب حماض خلوني.

جدول 10 التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A، C) بحسب عدد مرات نوب حماض خلوني.

المجموعة	عدد مرات وجود نوب حماض خلوني	N	%
A	لا يوجد نوب	20	23.3
	نوبة بالسنة	63	73.3
	أكثر من نوبة بالسنة	3	3.5
	المجموع	**86**	**100**
C	لا يوجد نوب	3	15.8
	نوبة بالسنة	16	84.2
	المجموع	**19**	**100**

التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عدد مرات نوب نقص سكر:

يوضح الجدول رقم (11) التوزع النسبي لعينة الدراسة كاملة بحسب عدد مرات نوب نقص سكر.

جدول 11 التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عدد مرات نوب نقص سكر.

		N	%
عدد مرات وجود نوبات نقص سكر	لا يوجد نوب	76	72.4
	يوجد نوب	29	27.6
	المجموع	**105**	**100**

التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A، C) بحسب عدد مرات نوب نقص سكر:

يوضح الجدول رقم (12) التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A، C) بحسب عدد مرات نوب نقص سكر.

جدول 12 التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A، C) بحسب عدد مرات نوب نقص سكر.

المجموعة	وجود نوب نقص سكر	N	%
A	لا يوجد نوب	76	88.4
	يوجد نوب	10	11.6
	المجموع	**86**	**100**
C	لا يوجد نوب	0	0
	يوجد نوب	19	100
	المجموع	**19**	**100**

التوزع النسبي لعينة الدراسة في مجموعة الدراسة (C) بحسب عدد مرات نوب نقص سكر:

يوضح الجدول(13) التوزع النسبي لمجموعة الدراسة (C) بحسب عدد مرات نوب نقص سكر.

جدول 13 التوزع النسبي لمجموعة الدراسة (C) بحسب عدد مرات نوب نقص سكر.

المجموعة	عدد مرات وجود نوب نقص سكر	N	%
C	أقل من نوبتين /شهر	2	10.5
	بين ٢-٤ نوب /شهر	15	78.9
	أكثر من ٤ نوب على الأقل واحدة شديدة/شهر	2	10.5
	المجموع	**19**	**100**

التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب وجود أعراض الداء الزلاقي:

يوضح الجدول رقم (14) التوزع النسبي لمجموعة الدراسة (C) بحسب وجود أعراض للداء الزلاقي.

جدول 14 التوزع النسبي لمجموعة الدراسة (C) بحسب وجود أعراض الداء الزلاقي.

المجموعة	وجود أعراض CD	N	%
C	لا يوجد	11	57.9
	يوجد	8	42.1
	المجموع	**19**	**100**

التوزع النسبي لمجموعة الدراسة (C) حسب موجودات التنظير الهضمي:

يوضح الجدول رقم (15) التوزع النسبي لمجموعة الدراسة (C) بحسب موجودات التنظير الهضمي.

جدول 15 التوزع النسبي لمجموعة الدراسة (C) بحسب موجودات التنظير الهضمي.

		N	%
موجودات التنظير الهضمي	Marsh 3a	2	10.5
	Marsh 3c	17	89.5
	المجموع	**19**	**100**

التوزع النسبي لمجموعة الدراسة C بحسب وجود الأعراض (ألم بطني، إسهال، فقر دم بعوز الحديد، قصر قامة، اضطراب طمث أو تأخر بلوغ، تطبل بطن، نقص وزن، أكزيما):

يوضح الجدول رقم (16) التوزع النسبي لمجموعة الدراسة C بحسب وجود الأعراض.

جدول 16 التوزع النسبي لعينة الدراسة C بحسب وجود الأعراض.

الأعراض		N	%
ألم بطني	سلبي	7	87.5
	إيجابي	1	12.5
	المجموع	**8**	**100**
إسهال	سلبي	7	87.5
	إيجابي	1	12.5
	المجموع	**8**	**100**
فقر دم بعوز الحديد	سلبي	3	37.5
	إيجابي	5	62.5
	المجموع	**8**	**100**
قصر قامة	سلبي	4	50
	إيجابي	4	50
	المجموع	**8**	**100**
تأخر بلوغ	سلبي	4	50
	إيجابي	4	50
	المجموع	**8**	**100**
تطبل بطن	سلبي	7	87.5
	إيجابي	1	12.5
	المجموع	**8**	**10٠**
نقص وزن	سلبي	7	87.5
	إيجابي	1	12.5
	المجموع	**8**	100
أكزيما	سلبي	**8**	100
	إيجابي	**0**	**0**
	المجموع	**8**	**100**

التحليل الوصفي للمتغيرات الكمية:

يوضح الجدول رقم (17) مواصفات العينة من حيث المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحدين الأعلى والأدنى لكل من العمر والطول والوزن و BMI والعمر عند تشخيص الداء السكري ومدة الداء السكري وجرعة الأنسولين اليومية الكلية والعمر عند تشخيص الداء الزلاقي والخضاب الغلوكوزي قبل البدء بحمية الداء الزلاقي.

جدول 17 الإحصاءات الوصفية لمتغيرات الدراسة الكمية.

Statistics									
	المجموعة	N	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Range	Minimum	Maximum
العمر	105		15	15	15	5.2	29	5	34
	A	86	15. 2	15	15	5.2	29	5	34
	C	19	14. 3	12	12	5.7	24	6	30
الطول	105		142.	146	156	20	102	83	185
	A	86	142.6	146.5	156[a]	20.7	102	83	185
	C	19	139.2	145	137	16.4	62	97	159
الوزن	105		38.6	36	35	15.١	8٢	12	94
	A	86	39.1	36. 8	35	15.٥	82	12	94
	C	19	36.٢	34	21[a]	13.٦	48.5	14.5	63
BMI	105		18.3	17.5	16.2	3. 5	18.2	12.2	30.4
	A	86	18.4	17.6	16.2[a]	3.5	18.2	12.2	30.4
	C	19	18	17.3	15.4	3. 5	12.8	12.6	25.4
العمر عند التشخيص T1DM	105		10.1	10	9	4.1	21	1	22
	A	86	10.4	10	9	4. 4	21	1	22
	C	19	8. 8	9	8[a]	2.3	8	5	13
مدة الداء السكري	105		5	4	1	4.1	19	1	20
	A	86	4.8	4	1	4	19	1	20
	C	19	5.5	5	2	4.8	17	1	18
جرعة الأنسولين اليومية الكلية	105		38.8	36	40	15.8	71	4	75
	A	86	40.8	38	40	16.2	71	4	75
	C	19	29.7	30	30[a]	10.1	33	12	45
العمر عند تشخيص الزلاقي	C	19	11.6	11	11[a]	4.2	14	6	20
الخضاب الغلوكوزي قبل البدء بحمية الداء الزلاقي	C	19	12.3	13	13	1.8	7	7.8	14.8

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

٢) التحليل الاستدلالي:

أولاً: دراسة الفروق الإحصائية لنسب المرضى المصابين بالداء الزلاقي (المجموعة C) والمرضى غير المصابين بالداء الزلاقي (المجموعة A) بين الذكور والإناث:

اعتُمِد اختبار كاي تربيع (Chi–Square) لتساوي النسب لدراسة وجود فروق ذات دلالة إحصائية من حيث توزع الجنس بين مجموعتي الدراسة (A، C)، كما هو موضح في الجدول رقم (18).

جدول 18 التوزع النسبي لعينة الدراسة في كل من مجموعتي الدراسة (A،C) وفق الجنس مع نتائج اختبار Chi-Square.

	المرضى باختلاف الجنس	N	%	Chi-Square value	P-value
المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي (A)	ذكور	40	46.5	0.419	0.518
	إناث	46	53.5		
المرضى المصابون بالداء الزلاقي (C)	ذكور	8	42.1	0.474	0.491
	إناث	11	57.9		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value \leq 0.05)$

-لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية لنسبة مرضى المجموعة A بين الذكور والإناث إذ إنّ $(\chi^2 = 0.419$, $p.value = 0.518 > 0.05)$ فقد بلغت نسبة المرضى الذكور (46.5%) ونسبة المرضى الإناث (53.5%).

-لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية لنسبة مرضى المجموعة C بين الذكور والإناث إذ إنّ $(\chi^2 = 0.474$, $p.value = 0.491 > 0.05)$ فقد بلغت نسبة المرضى الذكور (42.1%) ونسبة المرضى الإناث (57.9%).

ثانياً: دراسة العلاقة بين نوب نقص السكر ومجموعتي الدراسة (A، C):

اعتُمِد اختبار Chi– Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi– Square) لدراسة وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين عدد نوبات نقص السكر (لا يوجد نوب، يوجد نوب) ومجموعتي الدراسة (A، C) وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم (19).

جدول 19 التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عدد نوبات نقص السكر ومجموعتي الدراسة (A،C) مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.

Crosstabulation (عدد نوبات نقص السكر *مجموعتا الدراسة)						Chi- Square test	
			مجموعتا الدراسة		المجموع	Chi- Square value	p.value
			A	C			
وجود نوب نقص السكر	لا يوجد نوب	العدد	76	0	**76**	9.087	0.011*
		% من وجود نوب نقص السكر	100%	0%	**100%**		
		% من المجموعتين	88.4%	0%	**72.4%**		
		% من المجموع	72.4%	0%	**72.4%**		
	يوجد نوب	العدد	10	19	**29**		
		% من وجود نوب نقص السكر	34.5%	65.5%	**100%**		
		% من المجموعتين	11.6%	100%	**27.6%**		
		% من المجموع	9.5%	18.1%	**27.6%**		
		العدد	**86**	**19**	**105**		
		% من وجود نوب نقص السكر	**81.9%**	**18.1%**	**100%**		
		% من المجموعتين	**100%**	**100%**	**100%**		
		% من المجموع	**81.9%**	**18.1%**	**100%**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

تبين من الجدول رقم (19):

وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين وجود نوب نقص السكر ومجموعتي الدراسة (A، C) إذ إنّ $\left(\chi^2 = 9.087, p.value = 0.011 < 0.05\right)$.

ثالثاً: دراسة العلاقة بين عدد مرات وجود نوب حماض خلوني ومجموعتي الدراسة (A، C):

اعتُمِدَ اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين عدد مرات نوب حماض خلوني (لا توجد نوب، نوبة بالسنة، اكثر من نوبة بالسنة) ومجموعتي الدراسة (A، C) وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم (20).

جدول 20 التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب عدد مرات وجود نوب حماض خلوني ومجموعتي الدراسة (A، C) مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.

Crosstabulation (عدد مرات نوب حماض خلوني *مجموعتي الدراسة)						Chi- Square test	
			مجموعتي الدراسة		المجموع	Chi- Square value	p.value
			A	C			
عدد مرات نوب حماض خلوني	لا توجد نوب	العدد	20	3	23	1.307	0.520
		% من عدد نوب حماض خلوني	87%	13.0%	100%		
		% من المجموعتين	23.3%	15.8%	21.9%		
		% من المجموع	19.0%	2.9%	21.9%		
	نوبة بالسنة	العدد	63	16	79		
		% من عدد نوب حماض خلوني	79.7%	20.3%	100%		
		% من المجموعتين	73.3%	84.2%	75.2%		
		% من المجموع	60%	15.2%	75.2%		
	اكثر من نوبة بالسنة	العدد	3	0	3		
		% من عدد نوب حماض خلوني	100%	0%	100%		
		% من المجموعتين	3.5%	0%	2.9%		
		% من المجموع	2.9%	0%	2.9%		
المجموع		العدد	**86**	**19**	**105**		
		% من عدد نوب حماض خلوني	**81.9%**	**18.1%**	**100%**		
		% من المجموعتين	**100%**	**100%**	**100%**		
		% من المجموع	**81.9%**	**18.1%**	**100%**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

تبين من الجدول رقم (20):

انعدام وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين عدد مرات نوب حماض خلوني ومجموعتي الدراسة (A، C) حيث أن $(\chi^2 = 1.307 \ , p.value = 0.520 > 0.05)$.

رابعاً: دراسة العلاقة الإحصائية بين توزع العمر إلى (أطفال أو بالغين) ومجموعتي الدراسة (A، C):

اعتُمِد اختبار Chi– Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi– Square) لدراسة وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين توزع العمر إلى (أطفال أو بالغين) ومجموعتي الدراسة (A، C) وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم (21).

جدول 21 التوزع النسبي لعينة الدراسة بحسب توزع العمر إلى (أطفال أو بالغين) ومجموعتي الدراسة (A، C) مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.

Crosstabulation (توزع العمر*مجموعتا الدراسة)						Chi- Square test	
			مجموعتا الدراسة		المجموع	Chi- Square value	p.value
			A	C			
توزع العمر	أطفال	العدد	29	10	39	2.384	0.123
		% من توزع العمر	74.4%	25.6%	100%		
		% من المجموعتين	33.7%	52.6%	37.1%		
		% من المجموع	27.6%	9.5%	37.1%		
	بالغون	العدد	57	9	66		
		% من توزع العمر	86.4%	13.6%	100%		
		% من المجموعتين	66.3%	47.4%	62.9%		
		% من المجموع	54.3%	8.6%	62.9%		
		العدد	**86**	**19**	**105**		
		% من توزع العمر	**81.9%**	**18.1%**	**100%**		
		% من المجموعتين	**100%**	**100%**	**100%**		
		% من المجموع	**81.9%**	**18.1%**	**100%**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

تبين من الجدول رقم (21):

انعدام وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين (أطفال أو بالغين) ومجموعتي الدراسة (A، C) إذ إنّ $\left(\chi^2 = 2.384, p.value = 0.123 > 0.05\right)$.

خامساً: دراسة الفروق الإحصائية بين مجموعتي المرضى (A، C) من حيث كل من (BMI، والعمر عند تشخيص الداء السكري، وجرعة الأنسولين اليومية):

اعتمد اختبار Mann–Whitney لعينتين مستقلتين من خلال إحصائيته (U) لدراسة وجود فروق ذات دلالة إحصائية في كل من المتغيرات الكمية (BMI، العمر عند تشخيص الداء السكري، جرعة الأنسولين اليومية) بين مجموعتي الدراسة (غير مصابين بالداء الزلاقي A، مصابين بالداء الزلاقي C) وذلك كون عينتي الدراسة لا تتوزع طبيعياً عند كل متغير من المتغيرات الكمية المدروسة، وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم (22).

جدول 22 الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية (BMI، والعمر عند تشخيص الداء السكري، وجرعة الأنسولين اليومية) عند مجموعتي الدراسة (A، C) مع نتائج الاختبار.

Group Statistics					Mann-Whitney *U*-test	
	مجموعتي الدراسة	N	Median	Rang	*U*-test value	p-value
BMI	A	86	17.6	12.2 – 30.4	750.5	0.580
	C	19	17.3	12.6 – 25.4		
العمر عند تشخيص الداء السكري	A	86	10	1 - 22	646.5	0.155
	C	19	9	5 - 13		
جرعة الأنسولين اليومية	A	86	**38**	**4 – 75**	478.5	0.005*
	C	19	30	12 - 45		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

تبين من الجدول رقم (22) ما يأتي:

–انعدام وجود فروق ذات دلالة إحصائية في كل من (BMI، والعمر عند تشخيص الداء السكري) بين مجموعتي الدراسة (A، C) إذ إنّ $(U = 750.5, p.value = 0.580 > 0.05)$، $(U = 646.5, p.value = 0.155 > 0.05)$ على الترتيب.

–هناك فروق ذات دلالة إحصائية في جرعة الأنسولين اليومية بين مجموعتي الدراسة (A، C) إذ إنّ $(U = 478.5, p.value = 0.005 < 0.05)$ وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي (Median = 38, [4 –75]) مقابل مجموعة المرضى المصابين بالداء الزلاقي (Median = 30, [12 – 45]) بدلالة إحصائية $(p.value = 0.005 < 0.05)$.

سادساً: دراسة الفروق الإحصائية للخضاب الغلوكوزي بين مجموعتي المرضى (A، C):

اعتُمِدَ اختبار Mann–Whitney لعينتين مستقلتين من خلال إحصائيته (U) لدراسة وجود فروق ذات دلالة إحصائية في الخضاب الغلوكوزي بين مجموعتي الدراسة (غير مصابين بالداء الزلاقي A، مصابين بالداء الزلاقي C) وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم (23).

جدول 23 الفروق الإحصائية للخضاب الغلوكوزي بين مجموعتي المرضى (A، C).

Group Statistics					Mann-Whitney *U*-test	
	مجموعتي الدراسة	N	Median	Rang	*U*-test value	p-value
الخضاب الغلوكوزي الحالي	A	86	9.3	4.9 - 15	0.4	0.914
	C	19	9.2	7.9 - 13		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

تبين من الجدول رقم (23):

انعدام وجود فروق ذات دلالة إحصائية في الخضاب الغلوكوزي بين مجموعتي الدراسة (A، C) حيث أن $(U = 804\,, p.value = 0.914 > 0.05)$.

سابعاً: دراسة الفروق الإحصائية بين HbA1c قبل البدء بحمية الداء الزلاقي وبعدها:

اعتُمِد اختبار Wilcoxon لعينتين مرتبطتين لدراسة فيما إذا كان هناك فروق ذات دلالة إحصائية في قيم HbA1c قبل البدء بحمية الداء الزلاقي وبعدها ، وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم (24).

جدول 24 الإحصاءات الوصفية لقيم HbA1c قبل إجراء الحمية وبعدها مع نتائج اختبار Wilcoxon.

Group Statistics					Wilcoxon Signed Ranks Test	
		N	Median	Rang	Z test value	p-value
HbA1c	قبل البدء بالحمية	19	9.2	7.8 - 13	-3.824	0.000*
	بعد البدء بالحمية	19	**13**	**8.4 – 14.8**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

تبين من الجدول رقم (24) ما يأتي:

وجود فروق ذات دلالة إحصائية في قيم HbA1c قبل إجراء الحمية وبعدها إذ إنّ $(z = -3.824, p.value = 0.000 < 0.05)$ وهذا الفرق كان لصالح مجموعة قيم HbA1c للمرضى بعد البدء معهم بحمية الداء الزلاقي (Median = 13, [8.4 – 14.8]) مقابل مجموعة قيم HbA1c للمرضى قبل البدء معهم بحمية الداء الزلاقي (Median = 9.2 , [7.8 – 13]) بدلالة إحصائية $(p.value = 0.005 < 0.05)$.

ثامناً: دراسة الفروق الإحصائية بين العمر عند تشخيص الداء الزلاقي والعمر عند تشخيص الداء السكري:

اعتُمِد اختبار Wilcoxon ستودينت لعينتين مرتبطتين لدراسة وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين العمر عند تشخيص الداء الزلاقي والعمر عند تشخيص الداء السكري عند المجموعة C، وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم (25).

جدول 25 الإحصاءات الوصفية لقيم العمر عند تشخيص الداء الزلاقي والعمر عند تشخيص الداء السكري مع نتائج اختبار Wilcoxon.

Group Statistics					Wilcoxon Signed Ranks Test	
		N	Median	Rang	Z test value	p-value
مجموعة المرضى المصابين CD	العمر عند تشخيص CD	19	11	6 – 20	-3.867	0.000*
	العمر عند تشخيص الداء السكري	19	10	1 – 22		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

تبين من الجدول رقم (25):

وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين العمر عند تشخيص الداء الزلاقي والعمر عند تشخيص الداء السكري إذ إنّ $(z = -3.867, p.value = 0.000 < 0.05)$ وهذا الفرق كان لصالح العمر عند تشخيص الداء

الزلاقي (Median = 11, [6 – 20]) مقابل العمر عند تشخيص الداء السكري (Median = 10 , [1 – 22]) بدلالة إحصائية $(p.value = 0.000 < 0.05)$.

ومن جهة أخرى:

حُسِبَ الفرق بين الأعمار (العمر عند تشخيص الداء الزلاقي – (طرح) العمر عند تشخيص الداء السكري) فحصلنا على قيم موجبة عند جميع المرضى، ومن ثمّ تبين أن العمر عند تشخيص الداء الزلاقي كان أكبر من العمر عند تشخيص الداء السكري أي يصاب المرضى بالداء الزلاقي بعد إصابتهم بالداء السكري بمتوسط 3.1 (3 ±سنة)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (26).

جدول26 الإحصاءات الوصفية لمتغيرات الدراسة الكمية.

Statistics									
	المجموعة	N	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Range	Minimum	Maximum
العمر عند تشخيص CD - العمر عند تشخيص الداء السكري	C	19	2.8	2	1a	3.1	12.1	1	10

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

ويوضح الجدول رقم (27) التوزع النسبي للمجموعة C حسب فئتي الفرق بين العمر عند تشخيص الداء الزلاقي والعمر عند تشخيص الداء السكري.

جدول27التوزع النسبي لمجموعة الدراسة (c)حسب فئتي الفرق بين الاعمار (العمر عند تشخيص الداء الزلاقي – (طرح) العمر عند تشخيص الداء السكري)

		N	%
الفرق بين العمرين (الزلاقي – السكري)	١ – ٣ سنوات	16	84.2
	أكثر من ٣ سنوات	3	15.8
	المجموع	**19**	**100**

تبين من الجدول (27) :

مجموعة الدراسة C توزعت إلى 16 مريض (84.2%) قد أصيبوا بالداء الزلاقي بعد إصابتهم بالداء السكري بثلاث سنوات وأقل و3 مرضى (15.8%) قد أصيبوا بالداء الزلاقي بعد إصابتهم بالداء السكري بأربع سنوات وأكثر.

ومن جهة أخرى أيضاً:

دُرِسَت العلاقة بين العمر عند تشخيص الداء الزلاقي والعمر عند تشخيص الداء السكري من خلال تطبيق معامل ارتباط سبيرمان (Spearman) وحساب معنويته، وكانت النتائج في الجدول رقم (28).

جدول 28 معامل الارتباط سبيرمان ومعنويته بين العمر عند تشخيص الداء الزلاقي والعمر عند تشخيص الداء السكري.

	Spearman Correlation		
Variables	**N**	**Spearman Correlation value**	**p.value**
العمر عند تشخيص الداء الزلاقي	19	0.795	0.000*
العمر عند تشخيص الداء السكري	19		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value \leq 0.05)$

تبين من الجدول رقم (28):

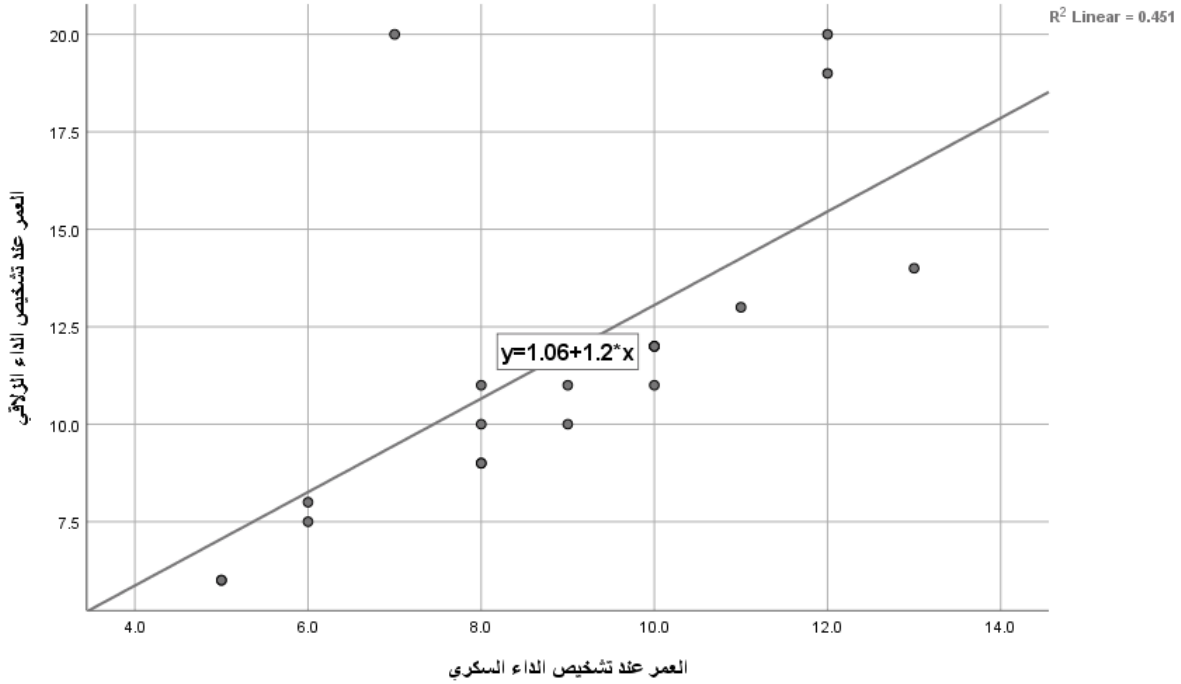
وجود علاقة خطية طردية قوية ذات دلالة إحصائية بين العمر عند تشخيص الداء الزلاقي والعمر عند تشخيص الداء السكري إذ إن$(R = 0.795 ; p.value = 0.000 < 0.05)$ ويمكن القول إنّ العمر عند تشخيص الداء الزلاقي يزداد بازدياد العمر عند تشخيص الداء السكري وينقص بنقصانه والعكس صحيح، وكان النموذج الذي يربط العمر عند تشخيص الداء الزلاقي والعمر عند تشخيص الداء السكري ممثلاً بالمعادلة الآتية:

$$\boldsymbol{Y = 1.06 + 1.2 * X}$$

Y: العمر عند تشخيص الداء الزلاقي للمريض.

X: العمر عند تشخيص الداء السكري للمريض.

وتبين أن ما قيمته (45%) تمثل المساهمة نسبية العمر عند تشخيص الداء السكري في تفسير التباين في العمر عند تشخيص الداء الزلاقي والباقي يعود تفسيره إلى عوامل أخرى كما هو موضح بالشكل رقم (11).



الشكل 11 مخطط التبعثر لتوزع نقاط احداثياتها (العمر عند تشخيص الداء الزلاقي، والعمر عند تشخيص الداء السكري) لكل مريض من مرضى المجموعة C.

المناقشة:

نتائج دراستنا:

أُجريت الدراسة على 105 مشاركين حيث شملت 39 طفلاً (37%) و66 بالغاً (62%) بينهم 48 ذكراً (45.7%) و57 أنثى (54.3%)، قُسّمت العينة إلى مجموعتين وفق الإصابة بالداء الزلاقي (مجموعة المرضى المصابين بالداء الزلاقي A، ومجموعة المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي C).

-كُشِفَ الداء الزلاقي عند 19 مريضاً (18.1%) بينهم 11 أنثى (57%) وثمانية ذكور (42%)، وبالمقارنة مع الدراسات العربية والعالمية فقد أظهرت معظم هذه الدراسات اختلاف بنسب انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري إذ يعود هذا الاختلاف إلى عوامل جينية وبيئية عدّة، ومن هذه الدراسات دراسة Civan et al. في تركيا عام 2020 إذ بلغت فيها نسبة انتشار الداء الزلاقي (10.5%) [2] أما دراسة Aljulifi et al. في السعودية عام 2021 [3] التي شملت 539 مريضاً فكانت نسبة انتشار الداء الزلاقي فيها لدى مرضى النمط الأول للداء السكري (2%) ومن جهة أُخرى يمكن تفسير ارتفاع نسبة انتشار الداء الزلاقي في مجتمعنا بعدّة عوامل أهمها الاعتماد على الأغذية الحاوية على الغلوتين في أعمار مبكرة فضلاً عن عوامل الخطر الجينية فوفقاً لدراسة Murad et al التي أظهرت وجود كل من HLA-DQ2 و HLA-DQ8 بشكل أكثر شيوعاً لدى الأطفال السوريين المصابين بالداء الزلاقي مقارنة بمجموع السكان[44] والتي تُعدّ عوامل خطورة مرتبطة بالداء السكري أيضاً.

- بيّنت دراستنا أن 11 مريضاً (57.9%) من المرضى الذين شُخّص لهم داء زلاقي غير عرضيين، حيث تمّ الكشف عن الداء الزلاقي لديهم أثناء اختبارات المسح الدورية في حين أن 8 مرضى (42.1%) وجدت لديهم أعراض للداء الزلاقي عند التشخيص وكانت أشيع الأعراض قصر القامة (50%)، وفقر الدم بعوز الحديد (62.5%)، وتطبل البطن (12.5%)، ونقص الوزن (12.5%) مما يؤكد أن التظاهرات السريرية للداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري صامتة عادة وخاصة الأعراض الهضمية وهذا ما أكّدت عليه معظم

الدراسات كما في دراسة AASHIMA DABAS, *et al.* في الهند عام 2020 [7] التي أظهرت أن الأعراض الهضمية كانت غائبة لدى كل مرضى الداء السكري الذين شُخّص لديهم داء زلاقي خلال أول 10 سنوات من تشخيص الداء السكري أما في دراسة Unal E et al.. في تركيا عام 2021 [45] فقد بلغت نسبة مرضى الداء الزلاقي غير العرضيين (37.5%) أما أشيع الأعراض لدى المرضى العرضيين كانت الألم البطني 32% والإمساك 25% والإسهال 11% .

*بالمقارنة بين مجموعة المرضى المصابين بالداء الزلاقي وغير المصابين به أظهرت دراستنا ما يلي:

– انعدام وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مهمة بين الإصابة بالداء الزلاقي والجنس حيث أظهرت دراسات عدّة نسب انتشار مختلفة للداء الزلاقي وفق الجنس فهناك دراسات وجدت أن نسبة الانتشار أعلى لدى الإناث مقارنة بالذكور ولاحظت أن خطورة الإصابة بالداء الزلاقي تزداد مع الجنس المؤنث كما في دراسة Aljulifi et al. في السعودية عام 2021 [3] ودراسة Ibrahim Alali et al. في سورية عام 2023[46] في حين لم تجد دراسات أُخرى علاقة بين الجنس والاصابة بالداء الزلاقي كما في دراسة AASHIMA DABAS, *et al.* في الهند عام 2020 [7] ودراستنا الحالية .

–ليس هناك فارق مهم إحصائياً بحسب متوسط العمر والعمر لدى تشخيص الداء السكري ومشعر كتلة الجسم بين مجموعتي المرضى حيث توافقت هذه النتائج مع دراسة Oujamaa et al. في المغرب عام 2019 [1].

– انعدام وجود فارق مهم إحصائياً بين مجموعة المرضى المصابين بالداء الزلاقي وغير المصابين به بحسب تكرار نوب الحماض الخلوني السكري وتوافقت هذه النتيجة مع معظم الدراسات مثل دراسة Aljulifi et al. في السعودية عام 2021 [3] ودراسة Ibrahim Alali et al. في سوريا عام 2023، [46]في حين وجدت دراستنا علاقة مهمّة بين تكرار وشدة نوب نقص سكر الدم والإصابة بالداء الزلاقي لدى مرضى الداء السكري وأتت هذه النتيجة مشابهة لدراسة Rasha Odeh , *et al.* في الأردن عام 2019 [5] بينما لم تتفق مع دراسة Oujamaa et al.

في المغرب عام 2019 [1]التي لم تجد فارقاً مهماً بين المرضى المصابين بالداء الزلاقي وغير المصابين به بحسب تكرار نوب نقص سكر الدم.

– وبدراسة تأثير الإصابة بالداء الزلاقي في جرعة الأنسولين اليومية أثبتت دراستنا وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مهمة بين مجموعة المرضى المصابين بالداء الزلاقي وغير المصابين به بحسب جرعة الأنسولين اليومية إذ إنّ وسيط جرعة الأنسولين اليومية لدى المرضى المُصابين بالداء الزلاقي 30 مع مجال (45–12)، في حين جرعة الأنسولين اليومية للمرضى غير المُصابين بالداء الزلاقي 38 مع مجال (75–4) أي إنّ المرضى المُصابين بالداء الزلاقي يحتاجون إلى جرعة أنسولين أقل من غير المُصابين، وأتت هذه النتيجة مشابهة لدراسة Aljulifi et al. في السعودية عام 2021 [3] ومخالفة لدراسة Oujamaa et al. في المغرب عام 2019 [1] التي أظهرت أن المرضى المصابين بالداء الزلاقي يحتاجون إلى جرعات أعلى من الأنسولين ويمكن تفسير حاجة مرضى الداء الزلاقي لجرعات أنسولين أقل بوجود سوء الامتصاص المرافق للداء السكري فضلاً عن نوب نقص سكر الدم المتكررة.

– انعدام وجود فروق ذات دلالة إحصائية مهمة بحسب مستوى الخضاب الغلوكوزي بين مجموعتي المرضى المصابين بالداء الزلاقي وغير المصابين به إذ أتت هذه النتيجة مشابهة لدراسة Aljulifi et al. في السعودية عام 2021، [3]بينما لم تتفق مع دراسة Oujamaa et al. المجراة في المغرب عام 2019 [1]والتي أظهرت أن مستوى الخضاب الغلوكوزي لدى المرضى المصابين بالداء الزلاقي أعلى مقارنة بغير المصابين به في حين عند مقارنة مستوى الخضاب الغلوكوزي لدى المرضى المصابين بالداء الزلاقي قبل الحمية خالية الغلوتين وبعدها أظهرت دراستنا وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مهمة، إذ إن وسيط مستوى الخضاب الغلوكوزي قبل البدء بالحمية 9.2 مع مجال (13–7.8) في حين مستوى الخضاب الغلوكوزي بعد الحمية 13 مع مجال (14.8–8.4) أي إنّ الخضاب الغلوكوزي أصبح أعلى بعد البدء بالحمية، وأتت هذه النتائج مشابهة لدراسة Oujamaa et al. في المغرب عام 2019 [1] ويمكن تفسير ذلك بارتفاع أرقام سكر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي بعد البدء

بالحمية الناجمة عن كون معظم الأطعمة الخالية من الغلوتين ذات مشعر سكري مرتفع لغناها بالكاربوهيدرات والدسم وافتقارها للبروتين والألياف .

– وبدراسة العلاقة بين العمر عند تشخيص الداء السكري والعمر عند تشخيص الداء الزلاقي لدى المرضى الذين شُخّص لديهم داء زلاقي (المجموعة C) أظهرت دراستنا وجود علاقة خطية طردية قوية بينهما إذ إنّ العمر عند تشخيص الداء الزلاقي يزداد بازدياد العمر عند تشخيص الداء السكري، وبدراسة الفرق بين الأعمار نلاحظ أن المرضى يُصابون عادة بالداء الزلاقي بعد الداء السكري بمتوسط (3 ±3.1 سنة) إذ إنّ 16 مريضاً (84.2%) حدث لديهم الداء الزلاقي بفارق 3–1 سنوات بعد الداء السكري في حين أن هناك فقط 3 مرضى (15.8%) كان الفرق بين حدوث المرضين لديهم أكثر من 3 سنوات، وقد اهتمت العديد من الدراسات بالعلاقة بين العمر عند تشخيص الداء السكري والعمر عند الإصابة بالداء الزلاقي ومن هذه الدراسات دراسة .Civan et al في تركيا عام 2020 [2]التي أظهرت أن العمر الوسطي للإصابة بالداء السكري هو (95.67±52.85) شهراً والعمر الوسطي للإصابة بالداء الزلاقي هو (109.20±56.10) شهراً، أما دراسة ..Unal E et al في تركيا عام 2021 [45] والتي أجريت على 779 مريضاً أظهرت أن نسبة انتشار الداء الزلاقي 46 مريضاً (6.9%) منهم 35 مريضاً أصيبوا بالداء الزلاقي عند تشخيص الداء السكري و 11 مريضاً أصيبوا بالداء الزلاقي خلال 5 سنوات من الإصابة بالداء السكري .

– يمكن تفسير اختلاف نتائج دراستنا مع الدراسات المذكورة سابقاً بما يلي :

*حجم العينة المأخوذة بالدراسة وطريقة تصميم الدراسة المستخدمة حيث أُجريَت دراستنا على عينة صغيرة نسبياً مقارنة بباقي الدراسات فضلاً عن أنها دراسة مقطعية مستعرضة شملت أطفال وبالغين في حين معظم الدراسات الأخرى هي دراسات راجعة شملت أطفال ويافعين.

* توقيت إجراء اختبارات التحري عن الداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري فضلاً عن اختلاف مدّة متابعة المرضى الذين شُخّص لديهم داء زلاقي.

يوضح الجدول (29) مقارنة بين دراستنا مع بعض الدراسات العالمية.

جدول 29 مقارنة بين دراستنا مع بعض الدراسات العالمية.

الدراسة	المكان	وصف الدراسة	النتائج
الدراسة الحالية	سورية 2023	دراسة مقطعية مستعرضة. شملت 105 أفراد.	– نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى النمط الأول للداء السكري 18%. – يشكل الشكل غير العرضي للداء الزلاقي الشكل الأكثر شيوعاً للإصابة. – لا علاقة مهمة إحصائياً بين المرضى المصابين بالداء الزلاقي وغير المصابين به مع اختلاف الفئات العمرية والجنس والـ DKA.
Ider Oujamaa et al.[1]	المغرب 2019	دراسة مقطعية مستعرضة شملت 276 فرداً.	– بلغت نسبة انتشار الداء الزلاقي 9.1%. – نسبة انتشار الداء الزلاقي أعلى عند الإناث. – أظهرت الدراسة تأثيراً للإصابة بالداء الزلاقي في جرعة الأنسولين الوسطية اليومية والخضاب الغلوكوزي. – لا تأثير للإصابة بالداء الزلاقي في تكرار نوب نقص السكر، أو نوب الحماض الخلوني السكري، أو مشعر كتلة الجسم.
Hasret Ayyıldız Civan et al.[2]	تركيا 2020	دراسة راجعة. شملت 76 فرداً .	– انتشار مهم للداء الزلاقي 10.5%. – 37% من مرضى الداء الزلاقي غير عرضيين. – أكثر الأعراض شيوعاً الألم البطني. – لا توجد علاقة بين الإصابة بالداء الزلاقي والعمر، أو الجنس، أو مشعر كتلة الجسم، أو الخضاب الغلوكوزي.
Mohammed Zaid Aljulifi et al[3].	السعودية 2021	دراسة راجعة شملت 539 مشاركاً.	– نسبة انتشار الداء الزلاقي 2 %. – نسبة الانتشار أعلى عند الإناث. – جرعة الأنسولين اليومية أقل لدى المرضى إيجابيي الداء الزلاقي. – لا تأثير للإصابة بالداء الزلاقي في ضبط الداء السكري أو DKA .
Ibtihag Ibaid, *et al.*[4]	السودان 2021	دراسة راجعة شملت 373 مشاركاً .	– أظهرت الدراسة أن نسبة انتشار الداء الزلاقي 6.97%. – لا توجد علاقة بين العمر أو الجنس أو مدة الداء السكري والإصابة بالداء الزلاقي. – يمكن الاعتماد على tTGA في تشخيص الداء الزلاقي لدى النمط الأول للسكري عندما يكون عيار الأضداد أكثر من 10 أضعاف الحد الأعلى للطبيعي.

Rasha Odeh , *et al.*[5]	الأردن 2019	دراسة راجعة شملت 538 مشاركاً.	– نسبة انتشار الداء الزلاقي 9.1%. – تترافق خطورة تطور الداء الزلاقي مع العمر المبكر لتشخيص الداء السكري. – لا علاقة بين الإصابة CD والجنس.
Mara Cerqueiro Bybrant , *et al.*[6]	السويد 2020	Cohort study شملت 2035 مشاركاً.	– نسبة انتشار الداء الزلاقي 5.6%. – متوسط العمر عند الإصابة بالداء الزلاقي 9.9 سنوات. –لا علاقة بين الإصابة بالداء الزلاقي والجنس.
AASHIMA DABAS, *et al.*[7]	الهند 2020	دراسة راجعة شملت 208 مشاركاً.	– أظهرت أن نسبة انتشار الداء الزلاقي 16.8%. – لا توجد علاقة بين الإصابة بالداء الزلاقي والجنس أو العمر عند تشخيص الداء السكري أو الخضاب الغلوكوزي. – لا تأثير للإصابة بالداء الزلاقي في جرعة الأنسولين اليومية أو HbA1c. –غياب الأعراض الهضمية لدى جميع المرضى الذين شُخّص لهم داء زلاقي خلال أول عشر سنوات من الداء السكري.
Ibrahim Alali et al.[46]	سورية 2023	دراسة مقطعية مستعرضة شملت 94 فرداً .	– بلغت نسبة الانتشار 7.4%. – نسبة الإصابة أعلى عند الإناث. – لا توجد علاقة بين العمر أو مدة الداء السكري، أو مشعر كتلة الجسم، أو الخضاب الغلوكوزي والإصابة بالداء الزلاقي. – لا تأثير للإصابة بالداء الزلاقي في تكرار نوب نقص السكر أو الـ DKA.

ثانياً: الخلاصة

تتلخص نتائج دراستنا بما يأتي:

١. ارتفاع نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى الأطفال والبالغين المصابين بالنمط الأول للداء السكري في العينة المدروسة حيث يمثل الشكل غير العرضي من الداء الزلاقي الشكل الأكثر شيوعاً للإصابة، وهذا يؤكد على ضرورة إجراء اختبارات التحري لدى جميع المرضى لإمكانية الكشف الباكر والمتابعة.

٢. انعدام وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مهمة بين الإصابة بالداء الزلاقي، والجنس، والعمر، ومشعر كتلة الجسم، ونوب الحماض الخلوني السكري، والخضاب الغلوكوزي.

٣. وجود علاقة مهمة إحصائياً بين الداء الزلاقي ومتوسط جرعة الأنسولين اليومية ونوب نقص سكر الدم لدى مرضى الداء السكري.

ثالثاً: محددات الدراسة

١- ارتفاع تكلفة عيار أضداد الزلاقي وهذا ما أعاق قياسه عند جمهرة أكبر من المرضى فضلا عن رفض بعض الأهالي إجراء التنظير الهضمي في بعض الحالات .

رابعاً: التوصيات والمقترحات

- التأكيد على إجراء مسح روتيني لمرضى النمط الأول للداء السكري لكشف الداء الزلاقي باكراً حتى بغياب وجود الأعراض الموجهة وبأي وقت عند وجود أعراض للداء الزلاقي وخاصة الأعراض خارج الهضمية مثل نوب نقص سكر دم غير مفسرة، أوقصر قامة، أوفقر دم بعوز الحديد ، أوضبط سيئ للداء السكري.
- إجراء دراسات مستقبلية للمرضى وخاصة الأطفال المصابين بالنمط الأول للداء السكري والداء الزلاقي ومتابعتهم خلال فترة أطول للتأكد من الالتزام بالحمية ودراسة تأثير الحمية خالية الغلوتين في ضبط الداء السكري والنمو وتطور الاختلاطات.

المراجع (References)

1. Oujamaa I, Sebbani M, Elmoumou L, et al. The Prevalence of Celiac Disease-Specific Auto-Antibodies in Type 1 Diabetes in a Moroccan Population. 2019;2019.
2. Civan HA, Çakır EP. Screening of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. 2020;2(56):21-26. doi:10.23950/1812-2892-JCMK-00755
3. Aljulifi MZ, Mahzari M, Alkhalifa L, Hassan E, Alshahrani M, Alotay AA. original article. Published online 2021:71-77. doi:10.5144/0256-4947.2021.71
4. Ibaid I, Hussien M, Kaukinen K, et al. Role of HLA- -DQ typing and antitissue transglutaminase antibody titres in diagnosing coeliac disease among Sudanese children with type 1 diabetes mellitus. Published online 2022:1-5. doi:10.1136/bmjgast-2021-000735
5. Odeh R, Odeh R, Alassaf A, et al. Prevalence of celiac disease and celiac-related antibody status in pediatric patients with type 1 diabetes in Jordan. Published online 2019:780-787.
6. Bybrant MC, Frederiksen F, Gustafsson AL, et al. Celiac disease can be predicted by high levels of tissue transglutaminase antibodies in children and adolescents with type 1 diabetes. 2021;(November 2020):417-424. doi:10.1111/pedi.13165
7. Delhi N. Celiac Disease in Indian Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. Published online 2020:750-752.
8. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1-18. doi:10.1038/nrdp.2017.16
9. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980-987. doi:10.1007/s00125-015-3514-y
10. ADA. American Standards of Medical Care in Diabetes A m er ic an STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES American Diabetes Association— 2022. *Stand Med care diabetes*. 2022;45(January).
11. Ilonen J, Hammais A, Laine AP, et al. Patterns of β-cell autoantibody appearance and genetic associations during the first years of life. *Diabetes*. 2013;62(10):3636-3640. doi:10.2337/db13-0300
12. Beyerlein A, Donnachie E, Ziegler AG. Infections in Early Life and Development of Celiac Disease. *Am J Epidemiol*. 2017;186(11):1277-1280. doi:10.1093/aje/kwx190
13. Knip M, Virtanen SM, Åkerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1506-1513. doi:10.3945/ajcn.2010.28701C
14. Lynch KF, Lernmark B, Merlo J, Cilio CM, Ivarsson SA, Lernmark Å. Cord blood islet autoantibodies and seasonal association with the type 1 diabetes high-risk genotype. *J Perinatol*. 2008;28(3):211-217. doi:10.1038/sj.jp.7211912
15. Re- P. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(January):S11-S24. doi:10.2337/dc17-S005
16. Saydah SH, Imperatore G, Henkin L, et al. Trends and characteristics of self-reported case presentation of diabetes diagnosis among youth from 2002 to 2010: Findings from the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2015;38(6):e84-e85. doi:10.2337/dc15-0157
17. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):1-20. doi:10.1186/s12916-019-1380-z
18. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63-75. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.098
19. Aggarwal S, Green PHR. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(1):37-47. doi:10.1177/1756283X11417038

20. Sánchez-Vargas LA, Thomas-Dupont P, Torres-Aguilera M, et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case–control study. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):994-1000. doi:10.1111/nmo.12799
21. Pitman M, Sanders DS, Lebwohl B, Hospital RH. between providers : Implications for diagnosis of celiac disease. 2020;53(2):1-17. doi:10.1097/MCG.0000000000000957.Rates
22. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United states. *J Reprod Med Obstet Gynecol*. 2011;56(3):199-203.
23. Zingone F, Swift GL, Card TR, Sanders DS, Ludvigsson JF, Bai JC. Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature. *United Eur Gastroenterol J*. 2015;3(2):136-145. doi:10.1177/2050640614560786
24. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(1):1-19. doi:10.1097/00005176-200501000-00001
25. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: Deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):73-81. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04110.x
26. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-156. doi:10.1097/MPG.0000000000002497
27. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015;136(1):e170-e176. doi:10.1542/peds.2014-2883
28. Pædiatric S, Goodwin G. Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease : Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms. 2019;02115:285-292. doi:10.1159/000503142
29. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. doi:10.1111/pedi.12740
30. Association AD. 12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2017;41(Supplement_1):S126-S136. doi:10.2337/dc18-S012
31. Tavakkoli A, Lebwohl B. Diagnosis of Celiac Disease BT - Celiac Disease. In: Rampertab SD, Mullin GE, eds. Springer New York; 2014:107-122. doi:10.1007/978-1-4614-8560-5_9
32. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Off J Am Coll Gastroenterol | ACG*. 2013;108(5). https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2013/05000/ACG_Clinical_Guidelines__Diagnosis_and_Management.7.aspx
33. Hatun Ş, Dalgıç B, Gökşen D, et al. Recommendations for Clinical Decision-making in Children with Type 1 Diabetes and Celiac Disease : Type 1 Diabetes and Celiac Disease Joint Working Group Report. 2022;14(1):1-9.
34. Delli AJ, Lernmark Å. Chapter 39 - Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: Etiology, Pathogenesis, Prediction, and Prevention∗. In: Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, et al., eds. W.B. Saunders; 2016:672-690.e5. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00039-1
35. de Haas EC, Kumar V, Wijmenga C. Immunogenetics of Celiac Disease BT - Celiac Disease. In: Rampertab SD, Mullin GE, eds. Springer New York; 2014:53-66. doi:10.1007/978-1-4614-8560-5_5
36. Elliott DE. The Pathophysiology of Celiac Disease BT - Celiac Disease. In: Rampertab SD, Mullin GE, eds. Springer New York; 2014:39-51. doi:10.1007/978-1-4614-8560-5_4
37. Delli AJ, Lernmark Å. Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: Etiology, Pathogenesis, Prediction, and Prevention. *Endocrinol Adult Pediatr*. 2016;1-2:672-690.e5. doi:10.1016/B978-0-323-18907-1.00039-1
38. Lynch S V, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2369-2379. doi:10.1056/NEJMra1600266

39. Schwarzenberg SJ, Brunzell C. Type 1 Diabetes and Celiac Disease: Overview and Medical Nutrition Therapy. *Diabetes Spectr*. 2002;15(3):197-201. doi:10.2337/diaspect.15.3.197

40. Rodbard D. Optimizing the Estimation of Carbohydrate-to-Insulin Ratio and Correction Factor. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(2):94-97. doi:10.1089/dia.2017.0454

41. Kaur N, Bhadada SK, Minz RW, Dayal D, Kochhar R. Interplay between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Implications in Treatment. *Dig Dis*. 2018;36(6):399-408. doi:10.1159/000488670

42. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Garnett S, Craig ME. Greater postprandial glucose excursions and inadequate nutrient intake in youth with type 1 diabetes and celiac disease. *Sci Rep*. 2017;7(March):1-7. doi:10.1038/srep45286

43. Jones AL. The Gluten-Free Diet: Fad or Necessity? *Diabetes Spectr*. 2017;30(2):118-123. doi:10.2337/ds16-0022

44. Murad H, Jazairi B, Khansaa I, Olabi D, Khouri L. HLA-DQ2 and -DQ8 genotype frequency in Syrian celiac disease children: HLA-DQ relative risks evaluation. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):70. doi:10.1186/s12876-018-0802-2

45. Unal E, Demiral M. Frequency of Celiac Disease and Spontaneous Normalization Rate of Celiac Serology in Children and Adolescent Patients with Type 1 Diabetes. 2021;13(1):72-79.

46. Alali I, Afandi B. Celiac Disease in Syrian Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus : A Cross-Sectional Study. Published online 2023.

Abstract

BACKGROUND: Celiac Disease (CD) is an autoimmune disease that is known to be associated with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). Studies have shown different prevalence rates among countries, as this difference is due to many genetic and environmental factors. However, the prevalence of Celiac disease among patients with type 1 diabetes in Syria is unknown, this study has to be carried out to determine both the prevalence rate and the impact of Celiac disease on Diabetes Mellitus.

OBJECTIVE: To assess the prevalence rate of CD in Syrian children and adults with T1DM.

METHODS: Cross-sectional study of 105 participants, including 39 children and 66 adults. Screening for CD was performed using anti-tissue transglutaminase antibodies using ELISA method, total IgA. Patients with positive results were referred for duodenal biopsy using Marsh classification.

Data about age, sex, length and weight as well as age at the time of diagnosis of diabetes mellitus and celiac disease were taken then results were compared between patients with and without celiac disease.

RESULTS: The current study showed that the prevalence of celiac disease is about 19 patients (18.1%), including 8 males (42%) and 11 females (57%).In addition, the asymptomatic type of celiac disease is the most common (57%). There were no differences in age, sex, DKA or BMI between patients with and without CD. However, the presence of celiac disease accompanied with poor diabetes control and increased hypoglycemic episodes.

CONCLUSION: In our community, we revealed a high prevalence of CD in Syrian children and adolescents with T1DM. Our results are alarming, and point to the need for establishing a national CD registry to prompt physicians for proper screening and early management in high-risk populations.

KEYWORDS: Celiac Disease, Type 1 Diabetes Mellitus, Relationship.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus university

Faculty of Human Medicine

Internal Medicine Department

Relationship between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease

Scientific research prepared to obtain master degree in Internal Medicine – Endocrinology and Metabolism.

By

Dr. Douaa Khallouf

Supervisor

Prof. Dr. Younes Kabalan

2023 AD-1445 H