العلاقة بين الريزيستين والالتهاب في السيدات السعوديات المصابات وغير المصابات بمرض التهاب المفاصل العظمي

ليلى بنت صالح جابرالزغيبي

تحت إشراف

أ.د. ايمان مقبل العيسى

المستخلص

يعتبر مرض التهاب مفاصل العظام هو أحد أمراض المفاصل التنكسية الأكثر شيوعا في الأشخاص الكبار في السن. تعد السمنة من عوامل الخطورة التي تؤدي الى الاصابة بمرض التهاب المفاصل العظمي وتقدمه. انه لمن المقبول بأن زيادة وزن الجسم قد تؤدي إلى انتكاس الغضروف عن طريق زيادة القوى الميكانيكية عبر المفاصل الحاملة للوزن. ومع ذلك ، تشير البيانات المستجدة إلى أن العوامل الأيضية الإضافية التي يتم إطلاقها بشكل رئيسي من الأنسجة الدهنية البيضاء قد تكون مسؤولة أيضًا عن معدل انتشار مرض التهاب المفاصل العظمي بشكل مرتفع بين الأشخاص الذين يعانون من السمنة.

إن الجزيئات المشتقة من الخلايا الدهنية "أديبوكاينز" تحمل اهتمامًا كبيرًا في أبحاث الفيزيولوجية المرضية لالتهاب المفاصل العظمي خلال العقد الماضي لأنها تلعب دورًا مهمًا في توازن الغضروف والعظام. في الآونة الأخيرة، من بين عائلة الأديبوكاينز، وجد أن الريزيستين ذا صلة للالتهاب والأمراض المرتبطة بالالتهابات مثل مرض التهاب المفاصل العظام كسيتوكين التهابي. ان الوضع الالتهابي للريزيستين، إلى جانب ارتباطه بعوامل أخرى مثل السمنة ، والشيخوخة ، والعادات الغذائية تشير الى أن هذا الأديبوكاين من المحتمل أن يكون وسيطا اخر يربط مرض التهاب المفاصل العظمي بالالتهاب.

ان فرضية دراستنا تقترح ان المستويات العالية من مادة الريزيستين قد تلعب دورا هاما في تطور وتقدم مرض التهاب مفاصل العظام. ولذلك ، فإن الهدف من هذه الدراسة هو دراسة العلاقة بين معدلات الرزيستين والالتهاب في الإناث السعوديات المصابات و غير المصابات بمرض التهاب المفاصل العظمي.

تم اجراء البحث على ٢٠٠ امرأة سعودية (تتراوح أعمارهن بين ٣٨ و ٦١ سنة) من المصابات و غير المصابات بمرض التهاب المفاصل العظمي واللواتي تم اشراكهن بالبحث عشوائياً من عيادات العظام في مستشفى جامعة الملك عبد العزيز ، جدة، المملكة العربية السعودية.

قمنا بجمع البيانات الديموغرافية ، والتاريخ السريري ، وعادات أسلوب الحياة ، ومستوى النشاط البدني ، والعادات الغذائية خلال الـ ١٢ شهرا الماضية من جميع المشاركات في هذه الدراسة بواسطة الاستبيان. واشتملت البيانات السريرية على التاريخ الطبي ، واستخدام الأدوية ، والأمراض الاخرى المصابة بها المشاركات ان وجدت. تم تصنيف مرضى التهاب المفاصل العظمي تبعا لنظام تصنيف كاليقرين اند لاورنس. كما تم الاستفسار من الأشخاص المصابين بمرض التهاب المفاصل العظمي لتحديد المفاصل المصابة بالمرض ونوع الإجراءات التي أُجريت للتأكد من تشخيصهن السريري بالمرض.

تم أخذ القياسات الأنثروبومترية لجميع المشاركات في هذه الدراسة ، بما في ذلك: وزن الجسم ، الطول ، محيط الخصر، ومحيط الورك. كما قمنا بحساب مؤشر كتلة الجسم و نسبة الورك الى الخصر لجميع المشاركات في الدراسة. بالاضافة الى أخذ قياسات ضغط الدم الانقباضي والانبساطي لجميع المشاركات في الدراسة.

علاوة على ذلك ، تم قياس الخصائص البيوكيميائية في عينات مصل الدم لجميع أفراد الدراسة ، والتي تشمل: مستوى سكر الدم في حال الصيام ، مستوى الدهون في حال الصيام بما في ذلك (الكوليسترول الكلي ، والدهون الثلاثية ، والبروتين الدهني عالي الكثافة المباشر ، البروتين الدهني منخفض الكثافة ، البروتين الدهني منخفض الكثافة جدا) ، بروتين سي التفاعلي عالي الحساسية، ومعدل ترسيب خلايا الدم الحمراء. كما تم قياس معدل الدم الكامل باستخدام عينات الدم.

تم قياس مستويات مادة الريزيستين في عينات المصل عن طريق مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم في مركز الملك فهد للأبحاث الطبية ، جامعة الملك عبدالعزيز.

كان لدى مريضات التهاب المفاصل العظمي انخفاض في قيم مؤشر كتلة الجسم مقارنةً بحالات السيدات الخاليات من المرض المماثلات لهن في العمر. كانت قيم محيط الورك أعلى بشكل ملحوظ بين مجموعة التهاب المفاصل العظمي بالمقارنة مع المجموعة الغير مصابة بالتهاب المفاصل العظمي. غالبية مريضات التهاب المفاصل العظمي (٩١%) تأثرت مفاصل الركبتين لديهن بهذا المرض ، ومعظم المصابات بالمرض (٨٣%) كن من الدرجة المعتدلة (المتوسطة). حوالي ٦٤% من الأشخاص المصابات بالتهاب المفاصل العظمي لديهن آلام في المفاصل بشكل معتدل مع صعود الدرج أو نزوله ، ٧٥% أفدن بوجود ألم معتدل في المفصل مع الصلاة (أي الانحناء إلى الأرض والارتقاء من الجلوس). كانت القيم المتوسطة لمعدل الترسيب لخلايا الدم الحمراء وبروتين سي التفاعلي عالي الحساسية مرتفعة بشكل ملحوظ في المريضات المصابات بالتهاب المفاصل العظمي اكثر من السيدات الخاليات من المرض المماثلات لهن بالعمر.

قد لوحظ أن معدلات تناول الأغذية لدى المريضات المصابات بالتهاب المفاصل العظمي هو أقل بكثير فيما يتعلق بالمواد الغذائية التالية: الطاقة ، النسبة المئوية للسعرات الحرارية التي توفرها الكربوهيدرات، الكوليسترول، فيتامين أ، فيتامين سي، فيتامين ب١٢، حمض الفوليك ، الحديد ، السيلينيوم ، الزنك والنحاس. في حين أن متوسط القيم من المتحصلات الغذائية من إجمالي السعرات الحرارية التي يوفرها البروتين، الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة، الأحماض الدهنية الأحادية غير المشبعة كانت مرتفعة بشكل ملحوظ في المريضات المصابات بالتهاب المفاصل العظمي من حالات السيدات الخاليات من المرض .

ومن المثير للاهتمام ، أن متوسط القيم لمستويات الريزيستين في المصل كانت أعلى بشكل ملحوظ في المريضات المصابات بالتهاب المفاصل العظمي مقارنة باللاتي لا يعانين من التهاب المفاصل العظمي. أيضا، هناك ارتباطات إيجابية بين مستويات الريزيستين في المصل وبين البروتين سي التفاعلي عالية الحساسية ، وكذلك مع معدل ترسب خلايا الدم الحمراء. من ناحية أخرى، مادة الريزيستين كانت مرتبطة سلبيا مع متوسط القيم لمؤشر كتلة الجسم.

ان الريزيستين باعتباره أديبوكاين جديد، قد يشكل رابط بين الالتهاب ومرض التهاب المفاصل العظمي عبر مساراته المؤدية الى الالتهابات. ان مستويات مصل الدم من ماة الريزيستين هي مرتبطة بمؤشرات الالتهاب العام (وهما معدل ترسيب خلايا الدم الحمراء، وبروتين سي التفاعلي عالي الحساسية)، مما يشير إلى أنه يلعب دورفي الالتهاب وتحفيز الاصابة بمرض التهاب المفاصل العظمي. وعلاوة على ذلك ، ان وجود مستويات عالية من

الريزيستين في المصل جنبا الى جنب مع معدل الترسيب للكريات الحمراء و البروتين سي التفاعلي عالية الحساسية قد يدل على انهم مؤشرات مفيدة في العمليات الالتهابية لمرض التهاب المفاصل العظمي.

إن الفهم الأكثر وضوحا للعلاقة بين (الرزيستين والالتهاب) مع مرض التهاب المفاصل العظمي من شأنه أن يزود الممارسين الصحيين بمعلومات ذات أهمية من حيث الممارسة السريرية. ومع ذلك ، فان هناك حاجة الى اجراء المزيد من الدراسات الإضافية لدراسة تسلسل هذه العلاقة. أيضا ، لا تزال الحاجة ماسة الى المزيد من الابحاث التجريبية من أجل فهم العلاقة بين الريزيستين ومرض التهاب المفاصل العظمي.

Relationship between Resistin and Inflammation in Saudi Females with and without Osteoarthritis Disease

By

Layla Saleh Jaber AL-Zaghabi

Supervised By

Prof. Eman Moqbel Alissa

Abstract

Osteoarthritis disease is one of the most common degenerative joint diseases in aging population. Obesity is an important risk factor for initiation and progression of osteoarthritis disease. It is accepted that excess body weight may lead to cartilage degeneration by increasing the mechanical forces across weight-bearing joints. However, emerging data suggest that additional metabolic factors released mainly by white adipose tissue may also be responsible for the high prevalence of osteoarthritis disease among obese people. Adipocyte-derived molecules ‘‘adipokines’’ have prompt much interest in osteoarthritis disease pathophysiological research over the past decade since they play an important role in cartilage and bone homeostasis. Recently, among the family of adipokines, resistin was found to be relevant to inflammation and inflammation-related diseases such as osteoarthritis disease as inflammatogenic cytokine. The pro-inflammatory profile of resistin, together with its association with other factors such as obesity, aging, dietary habits suggest that this

adipokine might be another potential mediator that links osteoarthritis with inflammation.

Our study hypothesis suggested that high resistin levels may play important role in osteoarthritis progression. Therefore, the aim for this study is to investigate the relationship between resistin and inflammation in Saudi females with and without osteoarthritis.

A case–control study was undertaken of 200 Saudi women (aged between 38 and 61 years) with and without osteoarthritis disease who were randomly recruited from the Orthopedic clinics at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia.

All study subjects were asked using questionnaire for demographic data, clinical history, lifestyle habits, level of physical activities, and dietary intake for the past 12 months. Clinical data included medical history, use of medication and co-morbidity diseases. Grading of osteoarthritic patients was estimated according to Kellgren-Lawrence classification system. Subjects with osteoarthritis were asked to determine the joints affected with disease and the type of procedures that was performed to confirm osteoarthritis diagnosis.

Anthropometric measurements were taken for all study subjects, including: body weight, height, waist and hip circumferences. Body mass index and waist hip ratio were calculated for all study population. Systolic and diastolic blood pressure measurements were taken for all study subjects.

Biochemical characteristics were measured in serum samples including: fasting blood glucose, fasting lipid profile including (total cholesterol, triglycerides, and direct high density lipoprotein, low density lipoprotein, very low density lipoprotein), high sensitivity-C reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate. Complete blood count was measured as whole blood.

Human serum resistin levels were measured by Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay at King Fahad Medical Research Center, KAU.

Osteoarthritis patients had lower body mass index values ($p<0.01$) than their age matched controls. Hip circumference values were significantly higher among osteoarthritis group in comparison with the non-osteoarthritis group ($p<0.0001$), the majority of the osteoarthritic patients (91%) had their knees joints affected by osteoarthritis, and most of them (83%) were of moderate grade. About 64% of osteoarthritic individuals had moderate joint pain with going up or down the stairs, and 75% reported moderate joint pain with praying (i.e., bending to the floor and rising from sitting). Mean values of erythrocytes sedimentation rate and high sensitivity- C reactive protein were significantly higher ($p <0.0001$) in the patients with osteoarthritis than their matching controls.

Osteoarthritic patients reported significantly lower intake with respect to the following dietary items: energy ($p<0.0001$), percentage of calories provided by carbohydrates ($p<0.05$), cholesterol, vitamins A, C, B12 ($p<0.0001$), folic acid ($p<0.05$), iron, selenium, zinc and copper ($p<0.0001$). While, mean values of dietary intakes of total calories provided by protein ($p<0.05$), polyunsaturated fatty acids and monounsaturated fatty acids ($p<0.01$) were significantly higher among osteoarthritic patients than their control counterparts.

Interestingly, mean values of serum resistin levels were significantly higher among the study subjects with osteoarthritis than those without osteoarthritis ($p<0.0001$). Also, there are positive associations between serum resistin levels and high sensitivity- C reactive protein (mg/L) ($r=0.498$, $p<0.0001$) and with erythrocytes sedimentation rate (mm/hr) ($r=0.869$, $p<0.0001$). On the other hand, resistin was negatively correlated with mean values of body mass index (Kg/ m2) ($r= - 0.175$, $p<0.01$).

Resistin, as a novel adipokine, may represents a link between inflammation and osteoarthritis via its pro-inflammatory pathways. Serum levels of resistin are associated with inflammatory markers (namely erythrocytes sedimentation rate and high sensitivity-C- reactive protein), suggesting that it has a role to play in the pathogenesis and inflammation of osteoarthritis disease. Furthermore, coexistence of high serum levels of resistin, erythrocytes sedimentation rate, and high sensitivity - C - reactive protein among osteoarthritis patients may be considered useful indicators in inflammatory process of osteoarthritis disease.

A clearer understanding of the relationship between resistin and inflammation with osteoarthritis would provide health professionals with significant information in terms clinical practice. Nevertheless, further studies are needed to investigate the sequence of this association. Also, further experiments are still crucial for understanding the relationship between resistin and osteoarthritis disease.