حالة الهوموسيستين وتقديره لجينات إنزيم MTHFR, الفولات وفيتامين B12 في علاقتهم مع كثافة العناصر العظمية في الرجال السعوديين وتأثيره على نشاطية الخلايا الهدمية

أيمن سعيد الحربي

المشرفين على الرسالة

أ.د جلال الدين أعظم جلال

أ.د محمد صالح العرضاوي

مرض هشاشة العظام هو من الأمراض الشائعة والمنتشرة عالميا، ويعتبر الشرق الأوسط من إحدى المناطق المتأثرة تأثرا واضحا بهذا المرض. مع مرور الزمن وتطور الأبحاث في هذا المجال وجد أن المملكة العربية السعودية من الدول التي يعتبر انتشار المرض فيها بشكل ملحوظ. ورغم أن معظم الأبحاث التي عملت في هذا المجال كانت تطبق على النساء بعد مرحلة انقطاع الطمث باعتبار أن هذا المرض يكثر بشكل واضح في هذه المجموعة من الناس، إلا أن بعض الأبحاث التي طبقت على الرجال أوضحت أن هذه المجموعة أيضا تتأثر وبشكل ملحوظ في منطقتنا. لذا أوجبت علينا هذه الملاحظة التركيز على هذه المجموعة طالما أنها تتأثر بهذا المرض بشكل واضح ومتزايد. وقد قمنا في دراستنا هذه بالبحث عن علاقة نقص بعض الفيتامينات المهمة في نمو العظم كفيتامين ب 12 والفولات وعلاقتهم بمستوى كثافة العظم عند الأشخاص السليمين من الجنسية السعودية في محافظة جدة.

وقد أجريت هذه الدراسة على 315 رجلا سعوديا سليما قامو بزيارة مركز التميز لأبحاث هشاشة العظام بمركز الملك فهد للبحوث الطبية بجامعة الملك عبدالعزيز بجدة، حيث تتراوح أعمارهم بين 25-50 سنة من ما مجموعة 463 رجلا تمت عملية إسقاط بعضهم من مجموعة البحث نتيجة لمعاناتهم من بعض الأمراض المزمنة أو تناولهم لبعض الأدوية والفيتامينات التعويضية. وقد قمنا بجمع معلومات عن كل شخص عن طريق تعبئة نموذج الاستبيان الخاص بهذا المركز، كما قمنا بقياس مستوى كثافة العظم وجمع عينات الدم لقياس كل من مستوى الكالسيوم، الفوسفات، إنزيم ALP، هرمون الغدة الجار درقية، فيتامين د، فيتامين ب12، الفولات، الهوموسيستين، ومجموعة من العناصر الخاصة بقياس مدى النشاط العظمي كالأوستيوكالسين.

كما قمنا بدراسة على الجين المسؤول عن إنتاج إنزيم MTHFR في الموقع C677T وأشكاله الجينيه ومدى علاقة تلك الأشكال بمستوى الهوموسيستين من جهة ومستوى كثافة العظم من جهة أخرى.

عندما قمنا بتقسيم الأشخاص حسب مستوى كثافة العظم استنادا على قيمة (T-score) إلى أشخاص سليمين (235)، أشخاص معرضين للإصابة بهشاشة العظم (72) وأشخاص مصابين بهشاشة العظام (8)، وجدنا هناك انخفاضا ملحوظا في كل من مستوى فيتامين د، فيتامين ب12، الفولات، في الأشخاص المعرضين والمصابين بهشاشة العظام مقارنة بالأشخاص السليمين، بينما وجدنا ارتفاعا ملحوظا في كل من مستوى هرمون الغدة الجار درقية، الهوموسيستين، ومؤشرات تآكل العظم CTX وNTX في الأشخاص المعرضين والمصابين بهشاشة العظم مقارنة بالأشخاص السليمين. كما وجدنا علاقة طردية ملحوظة بين مستوى الفيتامين ب12 ومستوى الفيتامين د وعلاقة عكسية ملحوظة بين مستوى الهوموسيستين ومؤشرات تآكل العظم CTX و NTX. كما وجدنا علاقة طردية ملحوظة بين الفولات ومستوى كثافة العظم لعنق عظمة الفخذ اليمنى واليسرى ومستوى الكالسيوم في الدم، بينما وجدنا أنه مع زيادة العمر يرتفع مستوى الهوموسيستين في الدم بالإضافة إلى وجود علاقة عكسية ملحوظة بين مستوى الهوموسيستين من جهة ومستوى كثافة العظم لعنق عظمة الفخذ اليمنى واليسرى.

عندما قمنا بتقسيم الأفراد حسب مستوى فيتامين ب12 في الدم وجدنا أن هناك 255 رجلا لديهم مستوى طبيعي من فيتامين ب12 بينما هناك 60 رجلا يعانون من انخفاض مستوى فيتامين ب12 في الدم، وقد لاحظنا ارتفاعا ملحوظا في مستوى الهوموسيستين في دم الأشخاص الذين يعانون من نقص فيتامين ب12 مقارنة بالأشخاص السليمين، وعندما قمنا بتقسيم الأفراد حسب مستوى الفولات في الدم وجدنا أن هناك 81 شخصا يعانون من نقص مستوى الفولات في الدم وأن مستوى الهوموسيستين في دم هؤلاء الأشخاص يرتفع ارتفاعا ملحوظا إذا ما قورن بالأشخاص السليمين. وأخيرا قمنا بتقسيم الأفراد حسب مستوى الهوموسيتين في الدم إلى أشخاص سليمين بلغو 269 شخصا وأشخاص يعانون من ارتفاع مستوى الهوموسيستين في الدم وهم 46 شخصا، وقد وجدنا انخفاضا ملحوظا في مستوى كثافة العظم لكل من عنق عظمة الفخذ اليمنى واليسرى عند هؤلاء الأشخاص مقارنة بالأشخاص السليمين.

ونستنتج من بحثنا هذا أن ارتفاع مستوى الهوموسيستين في الدم يؤثر على مستوى كثافة العظم وخاصة لعنق عظمتي الفخذ اليمنى واليسرى وأن مستوى كل من فيتامين ب12 والفولات والشكل الجيني لأنزيم MTHFR لهم تأثير واضح في خفض مستوى الهوموسيستين في الدم وبالتالي حماية العظم من تأثير الهوموسيستين.

Homocysteine status and its determinants MTHFR genotype, folate and vitamin B12 in relation with BMD in Saudi men and their effect on osteoclast activity

By

Ayman Saeed Al-Harbi

Supervisors

Prof. Jalaluddien Azam

Prof. Mohammed saleh Al-Ardawi

Osteoporosis is a global health problem. The magnitude of the disease become larger in the Middle East region than in western countries. Clinical observations and the available research data showed that osteoporosis is a common disorder in the Saudi population. Most of these observation was concentrating upon postmenopausal women. Other observations suggested that the disease could truly affect male individuals to a comparable degree with women. The nutritional status play important role in osteoporosis development. So our project focused on the relationship between vitamin B12 and folate status with the BMD in healthy Saudi men.

Method: Our study was consisted of 315 Saudi men. Based in WHO criteria they were classified according to T-score of their BMD at the anteroposterior lumbar spine (L1-L4), and right and left femoral neck into normal (n=235), osteopenic (n=70), and osteoporotic (n=10). The serum calcium, phosphate, ALP, PTH, vitamin D, vitamin B12, folate, homocysteine, OC, PINP, CTX, and NTX were measured for each individual. Also MTHFR C677T genotypes were performed for each individual to detect the genotype of these enzyme in each one to detect the relation of these different genotypes with BMD. In addition our subjects were divided according to vitamin B12, folate into normal and deficient subjects. In accordance with homocysteine level also were divided into hyperhomocysteinemic and normal individuals.

Results: By using ANOVA, vitamin B12, folate, and vitamin D levels were significantly reduced in osteopenic and osteoporotic individuals compared to normal subjects ($P < 0.05$), while homocysteine, PTH, NTX, and CTX were significantly elevated in osteopenic and osteoporotic compared with the normal individuals ($P < 0.05$). Serum vitamin B12 has a significant positive correlation with vitamin D level, while inversely correlated with homocysteine, CTX, and NTX ($P < 0.01$) by using Pearson`s correlation coefficient. Folate has a significant positive correlation with BMD at right and left femoral neck, and calcium levels ($P < 0.01$), while homocysteine showed a significant negative correlations with BMD at lumbar spine (L2-L4), and at right and left femoral neck, and vitamin D level ($P < 0.01$). Serum OC, PINP, CTX, and NTX were inversely correlated with age and BMI ($P < 0.01$). Serum PINP was positively correlated with BMD at right and left femoral neck ($P<0.01$), while NTX was inversely correlated with BMD at lumbar spine, and at right and left femoral neck, calcium levels, and vitamin D levels ($P < 0.01$). Classification of our subjects according to vitamin B12 status into normal (n=255) and deficient (n=60) showed a significant elevation in homocysteine level in vitamin B12 deficient subjects compared with normal individuals ($P < 0.05$) by using t-test. When we classified our subjects according to serum folate level, we found a significant elevation in homocysteine level in folate deficient subjects (n=81) compared with normal individuals (n=234) ($P < 0.05$). According to homocysteine levels, we classified our subjects into normal (n=269) and hyperhomocystinemic (n=46) individuals, and a significant reduction in BMD at lumbar spine, and at right and left femoral neck in hyperhomocysteinemic compared with normal individual, but there was a significant elevation in NTX in hyperhomocysteinemic individual compared with normal individuals ($P < 0.05$). Homozygous and heterozygous in MTHFR C677T genotypes show significant elevation in homocysteine levels and lower level of OC compared with wild type ($P < 0.05$).

Conclusion: Vitamin D deficiency is fairly high in Saudi men. Elevated blood homocysteine level show a significant relation with reduction of BMD values at lumbar spine (L1-L4) and at right and left femoral neck. Vitamin B12 and folate status and MTHFR C677T genotypes may maintain BMD through their effect on blood homocysteine level.