

University of Mosul
College of Dentistry



**The Effect of Bisphosphonate on Serum Ghrelin Level in
Iraqi Osteoporotic Women**

A Thesis Submitted by
Zahraa Waleed Abdalglel Al-Nuiemi

To
The Council of College of Dentistry
University of Mosul
**In Partial Fulfillment of the Requirements
For the Degree of Master of Science
In
Pharmacology/ Dental pharmacology**

**Supervised by
Dr. Nahla O. M. Tawfik**

Lecturer

٢٠١٣ A.D

١٤٣٤ A.H

Summary

Background: Osteoporosis is a systemic skeletal disorder, characterized by low bone mass and micro-architectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk. Human changes in estrogen status due to the advancing age and menopause have been associated with bone loss. Ghrelin is a novel peptide hormone that consists of a 28-amino acid; primarily synthesized by the stomach and released in response to fasting, and this hormone plays a role in bone physiology and remodeling process.

Aims: This case control study is designed to evaluate the effect of antiresorptive bisphosphonate (BPs) on serum ghrelin level in postmenopausal osteoporotic women.

Subjects and Methods: Sixty four women with (mean±SD age, 68±5, years), diagnosed as osteoporotic or non osteoporotic by measuring bone mineral density (BMD), T-score and Z-score through Dual x-ray absorptiometry (DXA). These women subdivided in to three groups according to the measuring of BMD 1. **Control group** 2. **Follow-up group.** 3. **Chronic group.** The study was conducted in Ibn Sina Teaching Hospital in Mosul City from the 1st November 2011 to 1st March 2012. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) was applied to calculate an individual patient's 10-years probability of major osteoporotic fracture. Serum ghrelin hormone concentration was measured with a commercial Enzyme-linked Immune Sorbent Assay (ELISA) (My Bio Source, USA).

Results:

This study showed that there were a significant differences in BMD between the three studied groups, control group had significantly higher BMD than follow-up and chronic group ($p=0.001$). Furthermore, BMD had a non significant inverse correlation with serum ghrelin concentrations ($P>0.05$). Significant difference in FRAX output found within osteoporotic

women ($p=0,001$). The FRAX output had a significant positive correlation with its risk factors Age and Rheumatoid arthritis, while it had a significant inverse correlation with T-score ($P<0,05$).

Serum ghrelin concentration was higher in osteoporotic women in follow up group when compared with healthy non osteoporotic women, although it is not significant ($P=0,119$). The mean serum ghrelin concentration in follow-up group had significantly increased by a (21,41%) after treatment with PMS Alenarone® tablets for three months with ($p=0,001$). Significant difference in serum ghrelin concentration was shown within chronic group ($p=0,001$). This difference was related to different types of BPs used, but not related to duration of treatment, where patients on alendronate tablet in this group had higher mean serum ghrelin level than those patients used (IM Clodronate and IV Zoledronic acid) ampoule) ($p=0,048$). The study showed that serum ghrelin concentration of the subjects in the three studied groups had significant negative correlation with weight and BMI ($P<0,05$). There was no significant correlation between serum ghrelin concentration and age, T-score and Z-score ($P>0,05$).

Conclusions

This study concluded that serum ghrelin concentration levels were higher in osteoporotic postmenopausal women when compared with non osteoporotic healthy control women, but it was not statistically significant, and that three months treatment with alendronate tablet has lead to a statistical significant increment in the serum ghrelin level in osteoporotic postmenopausal women. Serum ghrelin concentration was significantly different by different types of BPs drugs in that serum ghrelin concentration in patients used alendronate tablet was significantly higher than those using (IM Clodronate and IV Zoledronic acid) ampoules. In addition serum ghrelin concentration had significant negative correlation with weight and BMI, but it had no significant negative correlation with BMD.



جامعة الموصل

كلية طب الأسنان

تأثير البسفوسفونيت على مستوى الغريلين في مصل الدم في النساء العراقيات
المصابات بهشاشة العظام

رسالة تقدمت بها

زهراء وايد عبد الجليل أنعمي

إلى

مجلس كلية طب الأسنان

جامعة الموصل

كجزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير

في

علم الأدوية /أدوية الفم والأسنان

بإشراف

د. نهلة عثمان محمد توفيق

مدرس

المخلص

المقدمة :-

هشاشة العظام هي حالة مرضية تحدث في الجهاز الهيكلي، تتميز بانخفاض كتلة العظم وتدهور البناء الهيكلي الدقيق لأنسجة العظام مما يؤدي إلى الزيادة في وهن العظم وزيادة عامل خطورة الكسر. وتعد التغيرات التي تحدث في هرمون الأستروجين لدى الإنسان والذي ينشأ أصلاً من التقدم في العمر وسن اليأس مصحوباً في انخفاض كتلة العظم المتزامن مع زيادة خطورة الإصابة بالكسور. ويعد الغريلين هرمونا معويا بيتيدياً جديداً يتكون من (٢٨) حامضاً أمينياً تفرزه المعدة وتطلقه في حالة الصوم. ويؤدي هذا الهرمون دوراً بارزاً في التركيب العضوي للعظم وعملية إعادة بنائه.

الأهداف :-

تهدف هذه الدراسة القياسية الى تقييم تأثير عقار **البسفوسفونيت** المخفض لارتشاف العظم على مستوى مصل هرمون الغريلين لنساء في سن اليأس مصابات بهشاشة العظام.

المواد وطرائق العمل :-

تم اختيار (٦٤) امرأة بمتوسط عمر (٦٨ ± ٣ ر ٤ سنة) ممن تم تشخيصهم بالإصابة بهشاشة العظام أو من غير المصابات وذلك بقياس كثافة العظم المعدنية (BMD), T-score, Z-score بواسطة مقياس أشعة اكس مزدوج الطاقة (دكسا) في مستشفى ابن سينا التعليمي في مدينة الموصل لمدة (٣) أشهر ابتداء من الأول من تشرين الأول من العام (٢٠١١) ولغاية الأول من آذار للعام (٢٠١٢) وقد قسمت النساء الى (٦٤) المشتركات في هذه الدراسة إلى ثلاث مجموعات حسب قياس كثافة العظم المعدنية ١- مجموعة الضابطة ٢- مجموعة المتابعة ٣- المجموعة المزمّنة. تم استخدام مؤشر احتمالية خطورة الكسر (FRAX) لحساب احتمال إصابة العينة بكسر من جراء هشاشة العظام على مدى (١٠) سنوات قادمة. وتم قياس تركيز الغريلين في مصل الدم اعتماداً على جهاز (الأليزا).

النتائج :

تبين في هذه الدراسة وجود فرقا كبيرا في كثافة كتلة العظم المعدنية بين المجاميع الدراسية الثلاثة حيث إن المجموعة الضابطة تمتلك أعلى نسبة بكثافة كتلة العظم المعدنية مقارنة بعينة المتابعة والعينة المزمّنة (p = ٠.٠١).

بالنسبة لتأثير كثافة كتلة العظم المعدنية على المتغيرات المقاسة : كان هناك علاقة عكسية بين كثافة كتلة العظم المعدنية و مستوى الغريلين في مصل الدم ولكن بدون فرق معنوي (P>٠,٠٥). بينما كان لكثافة العظم المعدنية علاقة معنوية عكسية مع العمر وعلاقة معنوية طردية مع Z-score, T-score, الوزن, ومؤشر كتلة الجسم (P<٠,٠٥).

وكان هناك اختلاف معنوي (p = ٠.٠٠١) بقيمة احتمالية الكسر لمدة ١٠ سنوات باستعمال مؤشر (FRAX) بين النساء المصابات بهشاشة العظام.

وكانت قيمة (FRAX) ترتبط ارتباطاً معنوياً طردياً مع عوامل الخطورة مثل العمر, والتهاب المفاصل الرثواني, بينما كانت ترتبط ارتباطاً معنوياً عكسياً مع T-score (P<٠,٠٥). وكذلك كان هناك علاقة طردية بين قيمة (FRAX) مع عوامل الخطورة كثافة العظم المعدنية. كسر سابق, إصابة الوالدين بكسر, التدخين, إضافة إلى وجود علاقة عكسية له مع هشاشة العظام الثانوية ولكن كل هذه العلاقات إحصائياً ليست ذات دلالة معنوية (P>٠,٠٥).

كان مستوى تركيز هرمون الغريلين في مجموعة النساء السليمات في مجموعة الضابطة اقل من مستواه في النساء المصابات بهشاشة العظام في مجموعة المتابعة قبل معالجتهم بأقراص **الأيندرُونيت** ($p = 0.889$) ولكن هذا الفرق ليس معنوي. كما أظهرت هذه الدراسة أن تركيز هرمون الغريلين في مصل الدم للنساء في مجموعة المتابعة قد ازداد بشكل ملحوظ بمقدار ٤١ ر ٢١/. بعد العلاج بأقراص **الأيندرُونيت** المعطاة لمدة (٣) أشهر ($p = 0.01$).

في مجموعة المرضى المزممة ظهر اختلافا معنويا كبيرا في هرمون الغريلين ($p = 0.01$) و يعزى هذا الاختلاف إلى الأنواع المختلفة من عقار **البسفوسفونيت** الذي استخدمته النساء في هذه المجموعة ولا يعود لاختلاف الفترة الزمنية التي استعملت فيها هذه العلاجات المختلفة فقد كان تركيز هرمون الغريلين للمريضات اللواتي يتعالجن بأقراص **الأيندرُونيت** في هذه المجموعة اكبر منه للمريضات اللواتي يتعالجن **بحقن الكلودرونيت والزوليدرونيك اسيد** ($p = 0.048$).

كما توصلت الدراسة إلى أن تركيز الغريلين في مصل الدم لدى العينة المدروسة قيد البحث له علاقة معنوية عكسية مع الوزن ومؤشر كتلة الجسم ($P < 0.05$). ولم يظهر وجود علاقة معنوية بين تركيز الغريلين في مصل الدم مع العمر, T-score و Z-score ($P < 0.05$).

الاستنتاجات :-

نستنتج من هذه الدراسة إن تركيز هرمون الغريلين في مصل الدم مرتفع عند النساء المصابات بهشاشة العظام بعد سن اليأس, عند مقارنتهن مع النساء غير المصابات بهشاشة العظام في المجموعة الضابطة. وأيضا استنتجت الدراسة الحالية إن عقار أقراص **الأيندرُونيت** قد أدى إلى زيادة إحصائية معنوية ملحوظة لمستوى الغريلين بعد ثلاثة أشهر من العلاج في مصل الدم لدى النساء المصابات بهشاشة العظام ما بعد سن اليأس. وكذلك تركيز هرمون الغريلين في مصل الدم يختلف باختلاف نوعية عقار **البسفوسفونيت** المستخدم في العلاج حيث أن تركيز هرمون الغريلين للمريضات اللواتي يتعالجن بأقراص **الأيندرُونيت** كان أكبر منه للمريضات اللواتي يتعالجن **بحقن الكلودرونيت والزوليدرونيك اسيد**, وكان هناك علاقة عكسية معنوية بين تركيز الغريلين في مصل الدم مع الوزن ومؤشر كتلة الجسم بينما كان للكريلين علاقة غير معنوية عكسية مع كثافة كتلة العظم المعدنية.