



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

الترافق بين المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها مع الداء التنكسي في الركبة

بحث علمي أُعدَّ لنيل درجة الماجستير في أمراض الجهاز الحركي

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. ليلى حسن عاقل

بإشراف

الأستاذ الدكتور

ميسون قدسي

2023 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللّجنةِ

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرّح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني في نشر البحث أو جزء منه نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- لا يوجد جزء من هذا البحث اقتبس من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو الجمهوريّة العربيّة السوريّة أو خارجها.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتقدم بخالص الشكر لأصول الطب والعلم من بذوره الأولى إلى أوراقه النضرة وأزهاره العطرة أساتذتي الكرام، وأخص مشرفتي على هذا البحث الدكتورة ميسون قدسي التي تفضلت بقبول الإشراف، وأمدتني بصادق النصيح؛ فلها فائق الاحترام.

فهرس المحتويات

11	الباب الأول: إطار تمهيدي	1
11	مقدمة:	1.1
12	مشكلة البحث:	1.2
12	تساؤلات البحث:	1.3
12	فرضيات البحث:	1.4
12	مسلمات البحث:	1.5
13	هدف البحث:	1.6
13	أهمية البحث:	1.7
13	مسوغات البحث:	1.8
13	محددات الدراسة:	1.9
13	منهج البحث وأدواته:	1.10
14	مكونات البحث:	1.11
15	الباب الثاني: القسم النظري	2
16	الفصل الأول: الداء التنكسي:	2.1
23	الفصل الثاني : التظاهرات السريرية والتشخيص	2.2
30	الفصل الثالث: العلاج	2.3
32	الفصل الرابع: المتلازمة الاستقلابية	2.4
38	الفصل الخامس: أهمية المتلازمة الاستقلابية :	2.5
42	الفصل السادس: التقييم والعلاج	2.6
48	الفصل السابع: علاقة المتلازمة الاستقلابية بالداء التنكسي في الركبة	2.7
52	الباب الثالث: القسم العملي	3
53	الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجراءاته	3.1
59	الفصل الثاني: نتائج البحث	3.2
85	الفصل الثالث: المقارنة مع دراسات عالمية والمناقشة والخلاصة	3.3
89	المراجع:	4
100	استمارة البحث:	5
101	الموافقة المستنيرة:	6
102	ملحق:	7

فهرس الاختصارات:

GBD	Global Burden of Diseases	الجمعية العالمية لتأثيرات الأمراض
ACR	The American College of Rheumatology	الجمعية الأمريكية للأمراض الروماتيزمية
DIP	Distal Interphalangeal joint	المفاصل بين السلامية البعيدة
PIP	Proximal Interphalangeal joint	المفاصل بين السلامية القريبة
CMC	Carpometacarpal joint	المفصل الرسغي السعوي
EULAR	The European League Against Rheumatism	الرابطة الأوروبية للأمراض الروماتيزمية
K-L	Kellgren–Lawrence	كيلغرن-لورنس
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	مضادات الالتهاب اللاستيرويدية الفموية
PRP	Platelet-rich plasma	البلازما الغنية بالصفائح
TNF	Tumour Necrosis Factor	العامل المنخر للورم
CVD	Cardiovascular disease	الداء القلبي الوعائي
NCEP	National Cholesterol Education Program	البرنامج الوطني التعليمي للكوليسترول
NHANES	the National Health and Nutrition Examination Survey	دراسة استقصائية للجمعية الوطنية للصحة والفحص التغذوي
ATPIII	Adult Treatment Panel III	هيئة الخبراء الثالثة للبرنامج الوطني لتنشيف البالغين حول الكوليسترول
WHO	World Health Organization	منظمة الصحة العالمية
CKD	Chronic kidney disease	الداء الكلوي المزمن
AHA	American Heart Association	الجمعية الأمريكية لطب القلب
NIH	National institute of Health	المعهد الوطني للصحة
CARDIA	Coronary Artery Risk Development in Young Adults	تطور خطورة الداء الإكليلي عند الشباب البالغين
IFG	Impaired Fasting Glucos	اضطراب السكر الصيامي
IGT	Impaired Glucose Tolerance	عدم تحمل السكر
NCEP	The National Cholesterol Education Program	البرنامج الوطني التنشيفي للكوليسترول
ACEi	Angiotensin converting enzyme inhibitors	مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتونسين
ARBs	Angiotensin receptor blockers	مثبطات مستقبلات الأنجيوتونسين
BMI	Body Mass Index	مشعر كتلة جسم
MMP	Matrix metalloproteinase	البروتينات المعدنية المشكلة للحمة العظمية
IFP	Infrapatellar fat pad	الوسادة الشحمية تحت الرضفة
LDL	Low-density lipoprotein	البروتين الشحمي منخفض الوزن الجزيئي
HDL	High-density lipoprotein	البروتين الشحمي عالي الوزن الجزيئي
TG	Triglycerides	الشحوم الثلاثية

قائمة الجداول:

..... جدول 1: التعاريف الخمسة العالمية للمتلازمة الاستقلابية	33
..... جدول 2 الأهداف العلاجية في تدبير المتلازمة الاستقلابية [84].	39
..... استمارة خاصة لكل مريض 3 جدول	56
..... جدول 4 توزع العينة حسب الجنس	59
..... جدول 5 المتغيرات المستمرة عند مجموعتي الحالات والشواهد	62
..... جدول 6 أهمية الفروقات بين المتغيرات المستمرة عند مجموعتي الحالات والشواهد	63
..... توزع المتلازمة الاستقلابية عند كل من مجموعتي الحالات والشواهد 7 جدول	64
..... علاقة الداء التنكسي بالركبة مع المتلازمة الاستقلابية 8 جدول	64
..... توزع المتلازمة الاستقلابية عند كل من مجموعتي الحالات والشواهد حسب الجنس 9 جدول	66
..... علاقة الداء التنكسي بالركبة مع المتلازمة الاستقلابية عند كل من الذكور والاناث 10 جدول	67
..... جدول 11 توزع البدانة الحشوية عند كل من مجموعتي الحالات والشواهد	69
..... علاقة الداء التنكسي بالركبة مع البدانة الحشوية 12 جدول	70
..... جدول 13 توزع ارتفاع الشحوم الثلاثية عند كل من مجموعتي الحالات والشواهد	71
..... جدول 14 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع ارتفاع الشحوم الثلاثية	72
..... عند كل من الحالات والشواهد HDL توزع انخفاض الـ 15 جدول	73
..... HDL العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة وانخفاض الـ 16 جدول	73
..... توزع ارتفاع السكر الصيامي عند مجموعتي الحالات والشواهد 17 جدول	75
..... جدول 18 علاقة الداء التنكسي بالركبة مع ارتفاع السكر الصيامي	75
..... توزع ارتفاع التوتر الشرياني عند مجموعتي الحالات والشواهد 19 جدول	77
..... جدول 20 علاقة ارتفاع التوتر الشرياني بالداء التنكسي في الركبة	77
..... عدد مشعرات المتلازمة الاستقلابية عند مجموعتي الحالات والشواهد 21 جدول	79
..... جدول 22 علاقة الداء التنكسي بالركبة مع عدد مشعرات المتلازمة الاستقلابية	81
..... LSD جدول 23 الاختبار البعدي	81
..... جدول 24 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها	83
..... جدول 25 توزع المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها في مجموعة الحالات	84
..... جدول 26 مقارنة نتائج الدراسة الحالية مع نتائج بعض الدراسات العالمية	86

قائمة الأشكال والرسوم البيانية:

مخطط 1 الآلية المرضية للمتلازمة الاستقلابية [101]	38
مخطط 2 توزع الجنس في العينة	60
مخطط 3 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع المتلازمة الاستقلابية	65
علاقة الداء التنكسي في الركبة مع المتلازمة الاستقلابية عند الذكور مخطط 4	68
مخطط 5 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع المتلازمة الاستقلابية عند الإناث	68
مخطط 6 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع البدانة الحشوية	70
مخطط 7 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع ارتفاع الشحوم الثلاثية	72
HDL مخطط 8 العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة وانخفاض ال	74
مخطط 9 علاقة الداء التنكسي بالركبة مع ارتفاع السكر الصيامي	76
مخطط 10 علاقة الداء التنكسي في الركبة بارتفاع التوتر الشرياني	78
مخطط 11 عدد مشعرات المتلازمة الاستقلابية عند مجموعتي الحالات والشواهد	80

قائمة الصور:

صورة 1 درجات نظام كيلغرن-لورنس.....	29
K-L(.....ركبتان من دون تبدلات شعاعية (درجة 0 حسب 2 صورة	102
K-L(.....صورة 3 ركبة طبيعية من دون تبدلات شعاعية (درجة 0 حسب	102
K-L(.....صورة 4 تضيق فاصل مفصلي غير مؤكد ومناقير هامشية محتملة (درجة 1 حسب	103
صورة 5 تضيق مؤكد في الفاصل المفصلي أشده في الركبة اليسرى مع بعض التصلب إضافة إلى وجود مناقير هامشية (درجة 3 حسب	
K-L(.....	103
صورة 6 تضيق شديد في الفاصل المفصلي مع مناقير كبيرة في الركبتين مع وجود فحج واضح في الركبتين (درجة 4)	104
صورة 7 تضيق مهم في الفاصل المفصلي للركبة اليمنى مع مناقير متعددة (درجة 3)	104
تضيق مهم في الفاصل المفصلي للركبة اليمنى مع مناقير هامشية (درجة 3)8صورة	105

المُلخَص

الخلفية: يُعدّ الداء التنكسي أشيع مرض مفصلي، وسبباً رئيسياً للعجز عند المسنين. المتلازمة الاستقلابية تضم اضطرابات عدة مثل، البدانة الحشوية، ومقاومة الانسولين، وارتفاع التوتر الشرياني، واضطراب الشحوم. أظهرت دراسات كثيرة أن المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها قد تسهم في الآلية الإيمراضية لحدوث الداء التنكسي.

الهدف: دراسة الترافق بين المتلازمة الاستقلابية والداء التنكسي في الركبة لدى عينة من المرضى السوريين.

المواد والطرائق: دراسة مقطعية مستعرضة/حالة شاهد، أُجريت في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق سورية ما بين حزيران 2021 وحزيران 2022. مجموعة الحالة شملت 88 مريضاً مصاباً بالداء التنكسي في الركبة. أُخذت قياسات الجسم وقُيِّمت المتلازمة الاستقلابية لديهم. مجموعة الشاهد تكونت من أفراد أصحاء.

النتائج: وجدنا ترافقاً مهماً بين المتلازمة الاستقلابية والداء التنكسي في الركبة؛ حيث كانت نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية أعلى عند مجموعة الحالة مقارنة بالشاهد بفرق مهم إحصائياً (28.4% مقابل 21%، $P=0.035$). البدانة الحشوية كانت أشيع في مجموعة الحالة مقارنة بالشاهد (90% مقابل 73.3%، $P=0.002$)، كذلك الأمر بالنسبة لارتفاع السكر الصباحي (28.4% مقابل 12.5%، $P=0.001$). لم نجد فرقاً مهماً في ارتفاع التوتر الشرياني بين المجموعتين (33% مقابل 30%، $P=0.638$). تفوقت مجموعة الشاهد على مجموعة الحالة بانتشار ارتفاع الشحوم الثلاثية (27.3% مقابل 12.5%، $P=0.007$)، وانخفاض البروتين الشحمي عالي الكثافة (37.5% مقابل 18.2%، $P=0.001$).

الاستنتاج: هناك ترافق مهم بين المتلازمة الاستقلابية والداء التنكسي في الركبة.

كلمات مفتاحية: المتلازمة الاستقلابية، الداء التنكسي في الركبة، انتشار.

1 الباب الأول: إطار تمهيدي

1.1 مقدمة:

إن الداء التنكسي هو أشيع مرض مفصلي، ويُعدُّ سبباً رئيسياً للعجز عند المسنين. يتظاهر بألم مفصلي يزداد بالحركة ويترافق غالباً مع يبوسة تالية للراحة المديدة. يحدث فيه ترقق وتلين في الغضروف المفصلي وهذا ما يؤدي إلى تضيق الفاصل المفصلي، كما يحدث إعادة بناء وتضخم عظمي في العظم تحت الغضروف وهذا ما يؤدي إلى تصلب تحت الغضروف وتشكل المناكير [1]. بسبب تزايد أعداد المسنين وارتفاع معدل البقاء فإن عواقب الداء التنكسي على الصحة العامة والحالة الاقتصادية ستزداد سوءاً في المستقبل [2].

المتلازمة الاستقلابية هي عبارة عن مجموعة من الاضطرابات مثل البدانة الحشوية، ومقاومة الأنسولين، وارتفاع التوتر الشرياني واضطراب الشحوم. حدوثها يتزايد بسرعة بالتزامن مع تزايد حدوث السكري والبدانة [3]. أظهرت دراسات سابقة تزايداً مهماً في حدوث الأمراض القلبية الوعائية والوفيات عند مرضى المتلازمة الاستقلابية [4]، كما أن مرضى المتلازمة الاستقلابية لديهم تراكيز أعلى من الأديبوكينات [5]، ومشعر كتلة جسم أكبر، إضافةً إلى تراكيز أعلى من السيتوكينات الالتهابية (بروتين طور الارتكاسي الحاد CRP، الانتروكين 6، العامل المنخر للورم ألفا TNF-a) وهي جميعها تؤدي دوراً بالآلية الإمراضية لحدوث الداء التنكسي [6-8]، إضافةً إلى دور بعض الاضطرابات الاستقلابية الأخرى، مثل مقاومة الأنسولين في حدوثه [9]، كما تؤدي المتلازمة الاستقلابية بسبب الاضطراب الوعائي المرافق إلى إقفار تحت الغضروف وهذا ما يؤدي إلى نقص تبادل الغاز والعناصر الغذائية بين العظم تحت الغضروف والغضروف المفصلي ومن ثم تطور الداء التنكسي [10]، لذلك قامت كثير من الأبحاث بدراسة العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية والداء التنكسي، وما تزال الدراسات قائمة إلى الآن لتحديد طبيعة العلاقة بينهما بدقة.

1.2 مشكلة البحث:

سنبحث عن وجود ارتباط بين المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها مع الداء التنكسي الشعاعي في الركبة في سورية لأنه مطروق عالمياً، لكنه غير مدروس في سورية.

1.3 تساؤلات البحث:

- ما هو شيوع المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها عند مرضى الداء التنكسي في الركبة؟
- هل هناك ارتباط بين المتلازمة الاستقلابية (ومكوناتها) وحدوث الداء التنكسي في الركبة؟

1.4 فرضيات البحث:

نتوقع وجود علاقة بين المتلازمة الاستقلابية والداء التنكسي في الركبة.

1.5 مسلمات البحث:

إن الآلية المرضية للداء التنكسي مازالت غير مفهومة بدقة، لكن هناك إجماع على دور الحمل الميكانيكي الزائد على المفصل [1]، كما أظهرت دراسات حديثة أن العوامل الاستقلابية [11] والحدثية الالتهابية المزمنة [12] تؤدي دوراً مهماً في آليته الأمراض، وبناءً على ذلك سنبحث في إمكانية وجود ترافق بين المتلازمة الاستقلابية والداء التنكسي في الركبة.

1.6 هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة الترافق بين حدوث المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها مع الداء التنكسي في الركبة أو الركبتين عند عينة من المراجعين للعيادة في مشفى الأسد الجامعي ومشفى المواساة الجامعي في سورية بشكوى ألم ميكانيكي في الركبة/ الركبتين مع تبدلات شعاعية.

1.7 أهمية البحث:

تحري وجود علاقة بين الداء التنكسي في الركبة والمتلازمة الاستقلابية ومكوناتها عند عينة من المرضى في سورية.

1.8 مسوغات البحث:

نجد مؤخراً اهتماماً متزايداً لفهم العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية والداء التنكسي في الركبة، وعلى الرغم من شيوع الداء التنكسي والمتلازمة الاستقلابية عند المرضى في بلدنا، فإنه ليس لدينا معلومات حول ترافق حدوثهما في سورية.

1.9 محددات الدراسة:

إن العينة مأخوذة من مشفيين جامعيين بدمشق ولا تمثل بالضرورة كل المرضى في سورية ويفضل إجراء دراسة تشمل كافة المحافظات السورية.

1.10 منهج البحث وأدواته:

نمط الدراسة: مقطعية مستعرضة/حالة شاهد (Cross Sectional/ Case Control)

مكان الدراسة: مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة الجامعي بدمشق.

زمان ومدة الدراسة: لمدة سنة من تاريخ موافقة جامعة دمشق على البحث، وإن لم يكتمل حجم العينة، وسيكون ذلك من محددات الدراسة.

العينة: سيتم إدخال المرضى المراجعين لمشافي الأسد والمواساة الجامعيين المراجعين بشكوى ألم ميكانيكي في الركبة أو الركبتين، الذين تفوق أعمارهم الـ 18 عاماً، وذلك عند حصول المريض على درجة 2 أو أكثر على مقياس كيلغرين ولورنس (K-L) [13] بالصورة الشعاعية للركبتين.

1.11 مكونات البحث:

11	الباب الأول: إطار تمهيدي	1
15	الباب الثاني: القسم النظري	2
52	الباب الثالث: القسم العملي	3
89	المراجع:	4
100.....	استمارة البحث:	5
101.....	الموافقة المستنيرة:	6
102.....	ملحق:	7

2 الباب الثاني: القسم النظري

يتكوّن هذا الباب من الفصول الآتية:

1- الفصل الأول: الداء التنكسي

2- الفصل الثاني: التظاهرات السريرية والتشخيص

3- الفصل الثالث: العلاج

4- الفصل الرابع: المتلازمة الاستقلابية

5- الفصل الخامس: أهمية المتلازمة الاستقلابية

6- الفصل السادس: التقييم والعلاج

7- الفصل السابع: علاقة المتلازمة الاستقلابية بالداء التنكسي في الركبة

2.1 الفصل الأول: الداء التنكسي:

2.1.1 تمهيد:

الداء التنكسي هو مرض مفصلي يحدث بالدرجة الأولى عند كبار السن ويتميز بحدوث تخرّب في الغضروف المفصلي، وضخامة عظمية هامشية (المناقير)، وتصلب تحت الغضروف، ومجموعة من التبدلات الشكلية والكيميائية الحيوية في الغشاء الزليلي ومحفظة المفصل. في المجتمعات الصناعية، يُعدّ الداء التنكسي السبب الرئيسي للإعاقة الجسدية وزيادة الحاجة للرعاية الصحية وتدني نوعية الحياة [14].

أصبح الداء التنكسي حالياً أشيع مما كان عليه في أي وقت مضى، ومن المتوقع أن يزداد تأثير هذا المرض في المجتمعات في العقود القادمة نتيجةً للزيادة في أعداد الشعوب وتقدمها بالعمر [15]. يصنف الداء التنكسي تبعاً للعامل المسبب إلى أولي وثانوي، ويشترك النمطان بتبدل فيزيولوجية الغضروف المفصلي. الداء التنكسي الأولي هو الشكل الأشيع وليس له أسباب مؤهبة معروفة [14].

الداء التنكسي الثانوي له أسباب عديدة أهمها: 1- الاضطرابات الاستقلابية، مثل: داء ترسب بلورات الكالسيوم، والهيموكروماتوز، وضخامة النهايات. 2- العوامل التشريحية مثل: تفاوت طول الطرفين السفليين، وخلع الورك الولادي. 3- الحوادث الرضية مثل: رض مفصلي مهم، وأذية رضية مفصلية مزمنة، وجراحة المفصل. 4- نتيجةً لداء مفصلي التهابي، مثل التهاب الفقار المقسط، والتهاب المفصل الخمجي عندها يكون التخرّب في الغضروف المفصلي ناتجاً عن الأنزيمات الحالة المنتجة من قبل الزليل أو الكريات البيضاء ضمن المسافة المفصالية [14].

على الرغم من اختلاف العوامل المسببة بين الداء التنكسي الأولي والثانوي فإنه يصعب التمييز بينهما حيث يشتركان بالتظاهرات السريرية والآلية المرضية [14]. يُعدّ مفصل الركبة أشيع المفاصل المصابة بالداء التنكسي، ويتميز بحدوث تخرّب غير عكوس بالغضاريف المفصالية عند النهايات العظمية، مثل الظنبوب والفخذ وغضروف الرضفة [16]. يعاني الأشخاص المصابون بتنكس الركبة من ألم وتحدد حركة، يليه ضعف عضلي مما يسبب صعوبة في أداء

النشاطات اليومية [17, 18]، كما قد يسبب خللاً في التوازن ووضعية الوقوف ومن ثم زيادة خطورة السقوط عند هؤلاء المرضى [19].

2.1.2 الوبائيات:

حوالي 240 مليون شخص حول العالم لديه داء تنكسي عرضي، تشمل 10% من الذكور و18% من الإناث بأعمار 60 سنة وما فوق [20]، وحسب التقديرات الأخيرة للجمعية العالمية لتأثيرات الأمراض : Global Burden of Diseases (GBD) of Diseases فإن شيوع الداء التنكسي العرضي والمثبت شعاعياً في الورك أو الركبة ازداد بمعدل 9.3% منذ عام 1990 حتى الآن، في حين ازداد المعدل السنوي للحدوث بنسبة 8.2% خلال المدة السابقة نفسها [21]، وبناءً على دراسات حشدية عدة فإن خطورة حدوث داء تنكسي عرضي في الركبة خلال حياة الفرد تقدر بين 14 إلى 45% [22, 23]، وفي دراسات أخرى وجدت أن معدل حدوث داء تنكسي عرضي في الركبة عند الأفراد بعد التعديل وفق العمر والجنس يقدر بحوالي 240 من كل 100000 شخص سنوياً، ويزداد بعد عمر الخمسين على نحو ملحوظ [24].

2.1.3 عوامل الخطورة:

الجنس:

إن احتمالية تطور الداء التنكسي عند النساء تعادل ضعف احتمالية تطوره عند الرجال، وعلى الرغم من أن معدل انتشار الداء التنكسي لدى النساء أقل منه لدى الرجال قبل سن الخمسين فإنه يزداد على نحو ملحوظ عند النساء بعد عمر الخمسين لا سيما في الركبة [25]. يقدر انتشار تنكس الركبة الشعاعي عند البالغين بعمر الستين عاماً وما فوق بحوالي 37.4%، في حين انتشار تنكس الركبة العرضي يعادل 12.1%، وهذا المعدل أعلى عند النساء منه عند الرجال (42.1% مقابل 31.2%) ، كما أن النساء لديهم نسبة أعلى من التبدلات الشعاعية التنكسية درجة 3-4 حسب مقياس Kellgren-Lawrenc (12.9% مقابل 6.5% عند الرجال) [26]، وأن النساء المصابات بالداء

التتكسي يكون لديهم عدد أكبر من المفاصل المصابة، وأكثر عرضة لتطوير تظاهرات سريرية مثل اليبوسة الصباحية، والتورم المفصلي والألم الليلي، وقد تكون هذه الفروقات في حدوث الداء التنكسي بين الجنسين بعد سن الخمسين هي نتيجة لنقص الأستروجين التالي لانقطاع الطمث عند النساء، فقد أظهرت الدراسات أن النساء اللواتي يستخدمن الأستروجين الفموي لديهم انخفاض ملحوظ في خطر الإصابة بتتكس الفخذ [27]، وأن النساء اللواتي استخدمن الأستروجين لمدة تزيد عن عشر سنوات كان لديهم انخفاض أكبر بحدوث الداء التنكسي بالفخذ من النساء اللواتي تناولن الأستروجين لمدة تقل عن ذلك [27]، كما أن للأستروجين دوراً واقعياً من حدوث تنكس الركبة الشعاعي، فقد وجد أن استخدام الأستروجين يقلل من خطورة حدوث الداء التنكسي في الركبة بنسبة 60% [28].

العمر:

العمر هو عامل الخطورة الأكثر ارتباطاً بتتكس المفاصل، إذ يُعدُّ الداء التنكسي أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً في الأعمار المتقدمة، أكثر من 80% من الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن خمسة وسبعين عاماً مصابون بتتكس في المفاصل [29]، تشمل التبدلات الشكلية والبنوية في الغضروف المفصلي والمرتبطة بالتقدم بالعمر تآكل السطح المفصلي وتليينه وترققه، وتناقص حجم، وتكدس البروتينات السكرية المكونة للغضروف، وتراجع قوة الغضروف المفصلي وصلابته. تعود هذه التغيرات النسيجية المرتبطة بالعمر إلى تراجع قدرة الخلايا الغضروفية على صيانة النسيج الغضروفي وإصلاحه، إذ تصبح هذه الخلايا أقل قدرة على إنتاج البروتينات السكرية، وأقل قابلية للاستجابة لعوامل النمو البانية [30]، كما أن التقدم بالعمر يعرض الخلايا الغضروفية للموت الخلوي المبرمج [31]، ومن ثم فإن هذه التبدلات في بنية الغضروف وبيولوجية الخلايا الغضروفية تؤهب الغضروف الهرم لحدوث تبدلات تنكسية بسرعة، ومن ثم يزداد حدوث الداء التنكسي في جميع المفاصل تدريجياً مع التقدم بالعمر، كما أن التبدلات الشعاعية التي تحدث في سياق هذا المرض تزداد أيضاً مع تقدم الأفراد في العمر [29]، إلا أن هذه التبدلات لا تتوافق دوماً مع التظاهرات السريرية أو العجز الوظيفي [32]، وعلى الرغم من كون هذا المرض مرتبطاً بالعمر، فإنه ليس نتيجة حتمية للشيخوخة.

الرض والوضعية المعيبة:

قد يؤدي الرض المفصلي أو خلل تطابق المفصل الناتج عن الوضعيات المعيبة (مثل الاندمال المعيب لكسر شامل للسطح المفصلي، وخلع الورك الولادي وخلع الرضفة المتكرر) إلى تطور سريع للداء التنكسي، أو قد يسبب أذية مزمنة تنتهي تدريجياً بحدوث تنكس عرضي بعد سنوات عدة، قد يكون ذلك نتيجة النقص التدريجي في التروية الدموية حول المفصل وما ينتج عنه من انخفاض في معدل إعادة البناء والقولبة بمستوى الوصل الغضروفي العظمي، فيصبح المفصل أقل تطابقاً مع الزمن، ولذلك فإن تبدل وضعية المفصل الطبيعية قد تتداخل مع تغذية الغضروف، كما أن تغيير توزيع الأحمال على المفصل قد يؤدي في نهاية المطاف إلى تبدل التركيب الكيميائي الحيوي للغضروف بغض النظر عن العمر [33]، ثم إن الرياضات العنيفة المترافقة بأذيات مفصلية متكررة تزيد خطورة حدوث داء تنكسي في مفاصل الطرفين السفليين [34]، حيث إن الرضوض المتكررة الخفيفة تسرع عملية إعادة البناء في منطقة الغضروف المتكلس وهذا ما يؤدي إلى ترقق في الغضروف غير المتكلس فيؤدي ذلك لتصلب العظم تحت الغضروف ومن ثم زيادة الحمل على الغضروف المفصلي ليتطور في النهاية التنكس المفصلي [35]، في حين تعد التمارين اليومية مهمة للحفاظ على بنية الغضروف المفصلي ووظيفته الاستقلابية، كما وجد أن الركض المعتدل والنشاطات الخفيفة والمتوسطة لا تزيد من خطورة تطور داء تنكسي عند الأصحاء أو الذين لديهم خطورة للإصابة بالتنكسي، حيث أن الغضروف المفصلي معروف بمتانته وقدرته على مقاومة القوى القصية (shear force)، القوى القصية هي القوى العمودية على محور الطرف أي الموازية للصفحة الغضروفية لمفصل الركبة، وهي القوى المطبقة على مفصل الركبة من الأمام ومن الخلف أثناء المشي، هذه الخاصية هامة لأن مفاصلنا غالباً ما تواجه مثل هذه القوى أثناء الحركات اليومية، ومع ذلك فإن الغضروف المفصلي عرضة للتلف بفعل قوى الحمل المتكرر؛ قوى الحمل (compressive or loading force) تشير إلى القوة التي يتم تطبيقها بشكل موازي لمحور الطرف أي العمودية على الصفحة الغضروفية لمفصل

الركبة (مثل القفز)، وعندما يتم تطبيق هذه القوة بطريقة فجائية وبشكل متكرر على مر الزمن فإنها تتسبب في أذية الغضروف.

هذه الخاصية هي السبب في شيوع مرض التهاب المفاصل التنكسي في الوظائف أو الأنشطة التي تشمل حركات حملية متكررة، مثل مشغلي الحفارات الهوائية (بسبب الاهتزاز والتأثير المتكرر)، ولاعبي البيسبول (من الترمي المتكرر)، وراقصات الباليه (من القفز والهبوط المتكرر)، والملاكمين (من اللكم المستمر)، ولاعبي كرة السلة (بسبب الجري والقفز). في الظروف التجريبية، حتى عندما يتعرض المفصل لأحمال دورية يمكن للعظم تحملها بسهولة، فإنها تسبب أذية على مستوى الغضروف. هذا يعني أن القوى التي يمكن للعظم تحملها يمكن أن تتلف الغضروف إذا تم تطبيقها بشكل متكرر.

الفيتامينات والعناصر الغذائية:

إن دور الفيتامينات والحمية يُعدّان مجالاً فعالاً للبحث العلمي حالياً. يُعدّ الفيتامين D أكثر المتطلبات الغذائية المدروسة بما فيه الدراسات الوبائية والتجارب السريرية [37]، وأظهرت هذه الدراسات نتائج مختلفة، تبين في ثلاثة دراسات أن إعطاء الفيتامين D لم يحدث أي تأثير في بنية الغضروف أو التظاهرات السريرية عند المرضى [38-40]، لكن في دراسات أخرى تبين أن الأفراد ذوي التراكيز الكافية من الفيتامين D لديهم نتائج مرضية أفضل [41]، وأظهرت دراسة حشدية عن الداء التنكسي أن التراكيز الأعلى من الفيتامين D ترافقت مع بنية أفضل في الغضروف المفصلي للركبة بناء على معطيات المرنان المغناطيسي [42]، كما أن الفيتامين D قد يمتلك تأثيرات إيجابية على الأعراض الاكتئابية المرافقة للداء التنكسي [43].

وهناك أيضاً معلومات متضاربة بما يخص دور الفيتامين سي C والفيتامين إي E في حدوث الداء التنكسي وتطوره، كما درست أبحاث أخرى العلاقة بين أنماط مختلفة من الحمية الغذائية والداء التنكسي؛ فتبين أن الحمية عالية

الألياف وتناول حليب الصويا وحمية البحر الأبيض المتوسط لها تأثيرات إيجابية على عناصر عدة في الداء التنكسي، لكن هذه العلاقة تحتاج إلى دراسات أخرى لتأكيداها [44].

عوامل أخرى:

قامت دراسات كثيرة بتقييم أثر الستاتينات على حدوث الداء التنكسي وتطوره، لكن لعللاقة مهمة بينهما [45]، وقد تم الوصول لبيانات مهمة تبشر بوجود دور محتمل للميتفورمين في تقليل خطورة تطور الداء التنكسي، على سبيل المثال وجدت دراسة أن تراجع حجم غضروف الركبة الأنسي كان أقل عند مستخدمي الميتفورمين منه عند غير المستخدمين له، لكن من دون وجود تأثير على حجم الغضروف الوحشي [46]. حالياً هناك أدلة على وجود ارتباط بين نقص الوزن عند الولادة وحدث الداء التنكسي في الركبة والورك [44]، كما جرى دراسة علاقة كثير من الملوثات البيئية مع الداء التنكسي وتبين احتمال وجود ترافق إيجابي للداء التنكسي مع الرصاص وبعض الملوثات العضوية، مثل ثنائي الفينيل عديد الكلور [47, 48].

2.1.4 الآلية المرضية:

الداء التنكسي مرض شامل للمفصل، حيث إن جميع مكونات المفصل بما فيها الغضروف والعظم والزليل والعضلات المحيطة تتأثر في هذا المرض. هناك تداخل بين عوامل عدة تتشارك بإحداث الداء التنكسي، وتشمل الإجهاد الميكانيكي، والحدثية الالتهابية الموضعية، والجهازية [49].

التبدلات الشكلية:

في المراحل المبكرة يصبح سطح الغضروف المفصلي خشناً وغير منتظم، وتحدث فيه شقوق سطحية؛ نسيجياً يأخذ السطح الغضروفي شكل ليفي وتظهر فيه شقوق صغيرة محصورة بالطبقات السطحية من الغضروف (Superficial zone)، كما أن توزع ألياف البروتينات السكرية يتبدل ضمن الغضروف، هذه التبدلات تدل على أن الإجهاد الميكانيكي يترافق بحدوث وذمة ضمن لحمة الغضروف مع تكاثر في الخلايا الغضروفية، كما تدل بصورة

أضعف على حدوث موت خلوي مبرمج للخلايا القريبة من السطح المفصلي. بتطور المرض يزداد عدم انتظام السطح الغضروفي ويزداد حجم الشقوق السطحية، كما يزداد عمقها لتمتد إلى ما بعد المنطقة السطحية من الغضروف وصولاً إلى المنطقة الوسطى (Middle zone). مع الوقت يزداد عدم الانتظام ويزداد عمق الشقوق وهذا ما يؤدي في النهاية إلى تقرح الغضروف المفصلي وانكشاف العظم تحته، فيصبح المفصل على عظم مكشوف مؤدياً إلى تسمك العظم تحت الغضروف وتصلبه، ويكون هذا العظم المتصلب أكثر كثافة وأكثر فعالية في الاستجابة الاستقلابية.[14]

التبدلات الترميمية والتكاثرية والضخامية في الغضروف:

في البداية تظهر محاولات الإصلاح في الغضروف على شكل تكاثر الخلايا الغضروفية وزيادتها؛ فتأخذ شكل مستعمرات أو تجمعات عنقودية كل منها مكون من خمسين خلية غضروفية أو أكثر تقريباً. في الغضروف السليم تكون الخلايا الغضروفية خامدة ولا تخضع لأي تكاثر أو تمايز على عكس الخلايا الغضروفية المتكاثرة في الغضروف المتكس في المراحل المبكرة التي تنتج مستويات عالية من بروتينات اللحمة، مثل الأغريكان (Aggrecan) والكولاجين نمط II، إضافةً إلى إشارات التمايز الخلوي الضخامي [50]، وتُعدُّ هذه المستعمرات من الخلايا الغضروفية المتكاثرة والمتضخمة السمة المميزة للداء التنكسي. إضافةً إلى الاستجابة الترميمية تُسهم هذه الخلايا الغضروفية المتكاثرة في الآلية المرضية للداء التنكسي عبر إنتاجها لأنزيمات التدرك الغضروفي وعوامل النمو والسيتوكينات الالتهابية والتي تؤثر في الخلايا الغضروفية والنسج المجاورة [51].

تشكل المناقير:

تتكون المناقير من نسيج عظمي وغضروف ليفي حديث التشكل، وتتوضع معظمها عند الحواف الهامشية للمفصل بمكان التقاء الغضروف بالسماق [52]، قد تتشكل المناقير استجابةً للإصلاح التالي لأذية مفصالية، وفي بعض الأحيان يمكن للمناقير أن تُسهم في ثباتية المفصل، ولكن عند تطور الداء التنكسي تصبح هذه المناقير مؤلمة، وتسبب تحديداً في حركة المفصل [53, 54].

نقص خلوية الغضروف:

يلاحظ حدوث نقص في خلوية الغضروف الهرم مع نقص قدرته التصنيعية مما يهيئ لبدء الداء التنكسي وتطوره [55]. هذا النقص ينتج أساساً عن النخر والموت الخلوي المبرمج [56]، ويمكن للنخر أن يكون ناتجاً عن أذية ميكانيكية إذ لا يُعدّ عادة حدثية فعالة في الغضروف، في حين يُعدّ الموت الخلوي المبرمج للخلايا الغضروفية حدثية فعالة ومستهلكة للطاقة، ويمكن أن يتحرض بعوامل عدة مسؤولة عن إحداث الداء التنكسي وتطوره، وتشمل : الرض والأذية الميكانيكية، والأذية الأوكسجينية الناتجة عن أوكسيد النتروجين (NO)، والجذور الأوكسجينية الحرة الأخرى، واضطراب وظيفة المتقدرات، إضافةً إلى تفعيل الكاسباز الناتج عن تضافر سبل عدة ناقلة للإشارات الخلوية. تجري حالياً دراسة الآلية الأخيرة، حيث يمكن للموت الخلوي المبرمج الناتج عن تفعيل الكاسباز الممرض بالأذية أن يشكل وسيلة لحماية الغضروف من حدوث التنكس التالي للرض [57].

2.2 الفصل الثاني : التظاهرات السريرية والتشخيص

2.2.1 التظاهرات السريرية:

أكثر ما يصيب الداء التنكسي مفاصل الركبة واليدين والقدمين والورك والعمود الفقري، يمكن لهذا المرض أن يسبب تظاهرات سريرية في هذه المفاصل (عرضي) ويمكن له أن يتظاهر شعاعياً فقط. يشكو مريض التنكسي عادة من ألم يزداد بالحركة مع يبوسة صباحية وجيزة (أقل من ثلاثين دقيقة) كما يشكو من ألم ويبوسة على الراحة، وتُعد هذه اليبوسة التالية للراحة أهم علامة للداء التنكسي على الرغم من كونها قصيرة وخفيفة، على عكس اليبوسة المديدة والشديدة التي تحدث في أدواء المفاصل الالتهابية [14].

بالفحص السريري غالباً ما نجد ضخامة عظمية مع فرقة بالمفصل المصاب مع تحدد مرافق في مدى الحركة، وقد نجد أيضاً انصباباً في المفصل أو توزماً في الأنسجة الرخوة التي تكون أيضاً أقل شدة مما هي عليه في الأدواء الالتهابية. يمكن للألم الذي يصفه المريض أن يكون أفضل أو أسوأ من المتوقع بناءً على التخرّب البنيوي في المفصل

[58]، كما أن الألم الذي يحدث عند مرضى الداء التنكسي يتأثر بعوامل أخرى عديدة، مثل الاكتئاب، واضطرابات النوم، والعوامل النفسية الاجتماعية الأخرى [59, 60]. هناك اهتمام حالياً بدور فرط الحساسية العصبية (تضخيم الإشارة العصبية وما ينتج عنه من فرط الحساسية) في الألم المزمن المرافق للتنكسي، وفي مراجعة منهجية مع تحليل تلوي لبيانات ثلاثة آلاف مشارك وجد أن حوالي ربع المشاركين المصابين بتنكس في الركبة أو الورك لديهم ألم من منشأ عصبي، وماتزال الدراسات قائمة لتعريف هذا الخلل بدقة وإيجاد العلاج المناسب له [61].

2.2.2 التظاهرات الخاصة بمفصل الركبة:

يتميز الداء التنكسي بالركبة بالألم ذي البدء المخاثل مع بيوسة وتحدد مدى الحركة، كما يعاني المريض من صعوبة في المشي والانتقال من وضعية لأخرى، كما عند القيام من وضعية الجلوس إضافة إلى صعوبة في صعود الدرج ونزوله على وجه خاص، وتترافق التظاهرات السابقة غالباً بشعور عدم ثباتية في الركبة (انفلات)، ويمكن أيضاً أن يحدث انعقال في المفصل نتيجة لتصلب السطح المفصلي، أو وجود أجسام عائمة ضمن المسافة المفصالية، أو بسبب آفة في الغضروف الهلالي، ويمكن أن يتحرض هذا الانعقال بإجراء اختبار ماك موري (McMurray).

غالباً ما تبدي الركبة الممتكسة فرقة واضحة في أثناء الفحص (علماً أن هذا العرض دليل إصابة الفاصل الفخذي الداغصي أكثر من الفخذي الظنبوب [62]) إضافة إلى الضخامة العظمية، ويمكن أن نجد مضضاً بجس الفاصل المفصلي الأنسي أو الوحشي أو كليهما، في حال وجود انصباب في المفصل فإنه عادة ما يكون بارداً، وأحياناً يترافق بتضخم في الجراب المأبضي (كيسة بيكر)، لكنه لا يترافق عادةً باحمرار موضعي. قد يترافق الداء التنكسي في الركبة أحياناً بحدوث ألم في منطقة الجراب الأوزي أو المدور الكبير، وهذا الألم يكون ناتجاً عن اضطراب الميكانيكية الحيوية للمفصل [63]، حيث غالباً ما يترافق الداء التنكسي بالركبة في مراحله المتقدمة بوضعيات معيبة (فحج varus) مع احتمال حدوثها بمراحل متوسطة أو حتى مبكرة، وهذه الوضعيات المعيبة تزيد بدورها من الاضطراب الميكانيكي الحادث بالمفصل، ومن ثم تفاقم من تطور التبدلات التنكسية ضمنه [64].

من العلامات السريرية الأخرى للمرض المتقدم التشوه الثابت بالانعطاف وعدم ثباتية المفصل، كما يمكن أن نجد بالمراحل المبكرة ضعفاً في العضلة مربعة الرؤوس الفخذية، الذي يُعدُّ عامل خطورة لتفاقم الداء التنكسي وخاصة عند النساء، أما في المراحل المتقدمة فقد نجد ضموراً عضلياً في هذه العضلة [65]. الداء التنكسي في المفصل الفخذي الداغصي قد يكون أكثر شيوعاً منه في المفصل الفخذي الظنبوبي ، لكن غالباً ما يتم تجاهله، ويتميز التنكس في هذا المفصل بالفرقة والألم عند صعود الدرج ونزوله، ويتوضع غالباً على الوجه الأمامي للركبة، وقد يكون معزولاً أو مرافقاً للتنكس في المفصل الفخذي الظنبوبي [66].

2.2.3 التشخيص:

قامت الجمعية الأميركية للأمراض الرثوية (ACR) The American College of Rheumatology

بوضع المعايير التصنيفية الآتية للداء التنكسي في اليد والورك والركبة [67-69]:

اليد:

1. ألم أو يبوسة في معظم الأيام خلال الشهر الماضي.
2. ضخامة قاسية في اثنين أو أكثر من المفاصل العشرة الآتية الذكر (1).
3. أقل من ثلاثة مفاصل سنية سلامة MCP متورمة في اليد.
4. ضخامة قاسية في اثنين أو أكثر من المفاصل السلامة القاسية DIP .
5. تشوه في اثنين أو أكثر من المفاصل العشرة (1).

التشخيص يحتاج الموجودات 1 و3 مع 4 أو 5.

الركبة: سريرياً:

6. ألم ركبة في معظم الأيام خلال الشهر الماضي.

7. فرقة أثناء الحركة الفاعلة في المفصل.
8. ييوسة صباحية تستمر ثلاثين دقيقة أو أقل.
9. ضخامة عظمية بالفحص السريري.
10. عمر أكبر من ثماني وثلاثين / أو يساويه.
- التشخيص يحتاج 1 + 2 + 4، أو 1 + 2 + 3 + 5، أو 1 + 4 + 5.

الركبة: سريرياً وشعاعياً:

11. ألم مفصلي في معظم الأيام خلال الشهر الماضي.

12. مناقير عظمية هامشية.

13. سائل مفصلي نموذجي للداء التنكسي (2)

14. عمر أكبر من أربعين أو يساويه.

15. ييوسة صباحية تستمر ثلاثين دقيقة أو أقل.

16. فرقة أثناء الحركة الفاعلة في المفصل.

التشخيص يحتاج 1 + 2، أو 1 + 3 + 5 + 6، أو 1 + 4 + 5 + 6.

الورك: سريرياً وشعاعياً:

17. ألم ورك في معظم الأيام خلال الشهر الماضي.

18. سرعة تثقل تساوي 20 ملم/ساعة أو أعلى.

19. مناقير على الصورة الشعاعية.

20. تضيق الفاصل المفصلي للورك على الصورة الشعاعية.

التشخيص يحتاج 1 + 2 + 3، أو 1 + 2 + 4، أو 1 + 3 + 4.

(1) المفاصل العشرة هي: المفاصل بين السلااميات البعيدة DIP الثاني والثالث، والمفاصل بين السلااميات القريبة

PIP الثاني والثالث، والمفصل الرسغي السنعي الأول CMC بالجهتين.

(2) السائل يكون طبيعياً أو التهابياً خفيفاً بتعداد بيض لا يتجاوز 2000 كرية في الملمتر المربع.

كما أصدرت الرابطة الأوروبية للأمراض الرثوية The European League Against Rheumatism

(EULAR) معايير تصنيفية للداء التنكسي، وكانت تشمل على مستوى اليد المعايير السريرية الخاصة بالجمعية

الأميركية نفسها مع زيادة الاضطراب الوظيفي واشتمالها لعدد أكبر من مفاصل اليد [70]، وعلى مستوى الركبة أدخلت

الرابطة الأوروبية عوامل خطورة مع تقسيم الإصابة المفصالية إلى تحت أنماط (مثل الفاصل الأنسي/الوحي) وإمكانية

التشخيص بناء على موجودات سريرية فقط [71].

وبناءً على ما سبق يمكن تقسيم الداء الرثواني إلى أنماط عدة تبعاً للأعراض والموجودات السريرية والشعاعية؛

إذ يحتاج تشخيص الداء التنكسي الشعاعي إلى وجود مناقير حتمي، أو تضيق الفاصل المفصلي على الصورة الشعاعية

البسيطة، ويتم حالياً العمل على إيجاد تعريف اعتماداً على موجودات المرنان المغناطيسي [72]، في حين يعرف

التنكسي السريري عادة بوجود علامات سريرية في أثناء الفحص تتوافق مع الداء التنكسي، مثل تبدلات عقدية باليد،

وألم وتحدد الدوران الداخلي للورك، أو فرقة بتحريك الركبة، في حين يعرف التنكسي العرضي بوجود ألم ويبوسة في

المفصل مع موجودات شعاعية تشير للتنكسي [14].

التشخيص الشعاعي بالأشعة البسيطة:

تُعدُّ الصورة الشعاعية البسيطة وسيلة تصويرية متوفرة وغير مكلفة نسبياً، وهذا ما يجعلها وسيلة مفيدة لتأكيد

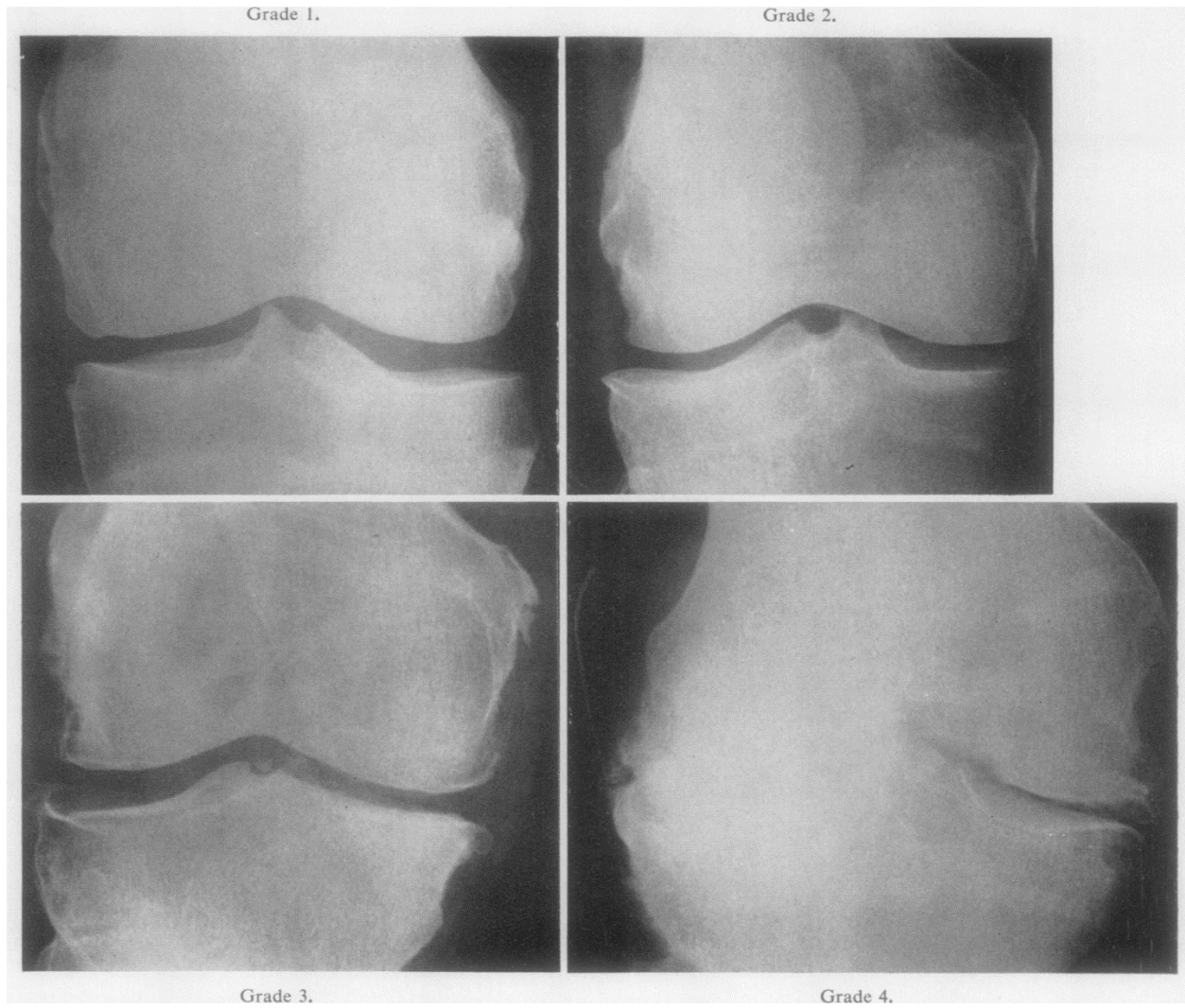
تشخيص التنكسي ونفي الأمراض الأخرى. عندما تجري صورة شعاعية بسيطة لمفصل مصاب بالتنكسي نجد عادة

مناقير عظمية، وتضيق الفاصل المفصلي، وتصلب السطح المفصلي إضافةً إلى الكيسات العظمية تحت الغضروف،

ويُعدُّ نظام كيلغرن- لورنس (K-L) Kellgren–Lawrence [73] النظام الأكثر استخداماً لتحديد درجة الإصابة الشعاعية في الداء التنكسي لأغراض بحثية، ويصنف نظام كيلغرن الإصابة التنكسية إلى أربع درجات بدءاً من 0 حيث تعبر الدرجة 0 عن عدم وجود تضيق فاصل مفصلي أو مناقير، في حين تعبر الدرجة 4 عن وجود تضيق شديد بالفاصل المفصلي مع تصلب تحت الغضروف، وتُعد الدرجة 2 مشخصة للداء التنكسي [13, 74]، ويملك هذا النظام كثيراً من المحددات، ويجري اقتراح حلول لها [75].

درجات نظام كيلغرن-لورنس (K-L) : Kellgren-Lawrence

- الدرجة 0 (غير موجود): الغياب المؤكد للتبدلات التنكسية على الأشعة السينية.
- الدرجة 1 (مشكوك فيه): تضيق مشكوك به في الفاصل المفصلي واحتمال وجود مناقير هامشية.
- الدرجة 2 (خفيف): مناقير عظمية مؤكدة واحتمال تضيق الفاصل المفصلي.
- الدرجة 3 (متوسط): مناقير عظمية متعددة معتدلة، وتضيق واضح في الفاصل المفصلي وبعض التصلب وتشوه محتمل في النهايات العظمية.
- الدرجة 4 (شديد): مناقير عظمية كبيرة، وتضيق ملحوظ في الفاصل المفصلي، وتصلب شديد، وتشوه واضح في النهايات العظمية



صورة 1 درجات نظام كيلغرن-لورنس

[76] Lawrence JS. Radiological assessment of knee osteoarthritis ،Kellgren JH

2.3 الفصل الثالث: العلاج

يتطلب علاج الداء التنكسي خطة متكاملة ونوعية لكل مريض تشمل تداخلات تثقيفية وسلوكية ونفسية اجتماعية وفيزيائية إضافةً إلى العلاج الدوائي الموضعي والعموي والحقن المفصلي، كما يجب أن نأخذ بالحسبان حالة المريض الطبية، ورغبته الشخصية، ومعتقداته في أثناء العلاج.

تُعدّ مضادات الالتهاب اللاستيرويدية الفموية NSAIDs حجر الأساس في علاج الداء التنكسي الدوائي ويوصى بها كخط أول في جميع مواقع الإصابة مع الأخذ بالحسبان إعطائها لأقل مدة ممكنة.

كما يوصى بشدة بحقن الكورتيكوستيروئيد داخل المفصل عند المرضى غير المستجيبين، وذلك في مفصلي الركبة والورك وبشكل أقل في مفاصل اليدين، على أن يجرى الحقن داخل الورك موجه بالأمواج فوق الصوتية، ويُعدّ حقن الستيروئيدات مفضلاً عن جميع الأدوية الأخرى التي تُحقن داخل المفصل بما فيها مركبات الحمض الهيلوريني Hyaluronic Acid حيث لا يفضل حالياً حقن مستحضرات الـ Hyaluronic Acid وخاصة في مفصل الورك، وبالنسبة إلى العلاجات الحديثة بحقن البلازما الغنية بالصفائح (PRP) أو حقن الخلايا الجذعية فإن الجمعية الأميركية توصي بشدة بعدم إجرائها حيث لم تثبت الدراسات إلى الآن أي فائدة علاجية منها.

وبما يخص العلاجات الفموية الأخرى يمكن استخدام الأسيتامينوفين Acetaminophen في العلاج عند عدم القدرة على إعطاء الـ NSAIDs بسبب عدم تحملها أو وجود مضاد استطباب لها، ويفضل أيضاً استعمالها لفترات قصيرة ومنقطعة تلافياً لسميتها الكبدية. يبدي دواء الدولوكسيتين Duloxetine فعالية في علاج التنكسي عند استخدامه منفرداً أو بالمشاركة مع الـ NSAIDs، كما يوصى باستخدام الترامادول Tramadol في حالات خاصة غير مستجيبة على العلاج مع عدم وجود خيارات علاجية أخرى. بالنسبة إلى الجلوكوز أمين Glucosamine والكوندرويتين سولفات Chondroitin sulfate والمركبات المشاركة بينهما فلا يوصى باستخدامها حالياً إلا في إصابة مفاصل اليدين.

هناك توصيات بعدم استخدام كثير من الأدوية التي لم تبد أي فائدة علاجية مقارنة بال Placebo، مثل

الكولشيسين Colchicine وزيت السمك والفيتامين D [76].

2.4 الفصل الرابع: المتلازمة الاستقلابية أو المتلازمة (X) Metabolic Syndrome or)

(Reaven's syndrome X

2.4.1 تمهيد:

المتلازمة الاستقلابية هي مجموعة من الاضطرابات التي تشمل: البدانة الحشوية، مقاومة الأنسولين، اضطراب شحوم الدم، وارتفاع التوتر الشرياني. ترتبط المتلازمة الاستقلابية بزيادة الخطورة القلبية الوعائية أو الوفيات بمقدار الضعف، وزيادة خمسة أضعاف في خطورة الإصابة بالداء السكري من النمط الثاني. حوالي ربع سكان العالم يعانون من المتلازمة الاستقلابية، وهذا الانتشار يتزايد عالمياً. هذا التزايد ليس محصوراً عند البالغين فقط، حيث تشير الدراسات الوبائية أن الانتشار العالمي للمتلازمة الاستقلابية في تزايد عند الأطفال والمراهقين أيضاً [77]

إن البدانة ولاسيما البدانة البطنية ترتبط بمقاومة الأنسولين التي تؤدي عادةً إلى حدوث الداء السكري النمط الثاني، وإن الخلايا الشحمية Adipocyte تفرز كثيراً من السيتوكينات Cytokines الالتهابية، مثل العامل المنخر للورم TNF ، ومحركات الشحم Adipokines مثل الليبتين Leptin والريسيسيتين Resistin التي تؤدي إلى أذية في البطانة الوعائية، واضطراب مستويات الشحوم في الدم، وارتفاع الضغط الدموي الشرياني وهذا ما يؤدي في النهاية إلى تطور الداء القلبي الوعائي CVD، ومن الممكن حدوث هذه الاضطرابات عند أشخاص لديهم بدانة بطنية من دون وجود زيادة مفرطة في الوزن الكلي للجسم، كما أن هناك عوامل أخرى عدا توزع الشحوم تؤثر في احتمالية أن يتحول الشخص البدين لمريض سكري أو مريض قلبي وعائي CVD ، منها الميل الوراثي ونقص النشاط البدني [78-81].

2.4.2 التعريف:

هناك تعريف عدة للمتلازمة الاستقلابية وهذا ما يؤدي إلى صعوبة في مقارنة البيانات بين الدراسات بسبب

استخدام معايير مختلفة، الجدول (1-1)، وتُعدّ معايير البرنامج الوطني التعليمي للكولسترول National

(NCEP) Cholesterol Education Program هي الأكثر استخداماً [82]. إن البدانة البطنية ليست شرطاً أساسياً

لتشخيص المتلازمة الاستقلابية، وإن وجود ثلاثة معايير من أصل خمسة معايير تكفي لتشخيص المتلازمة الاستقلابية.

ليس هنالك تعريف واضح للمتلازمة الاستقلابية يشمل الخضاب الغلوكوزي، وأصبح اليوم من المقبول اعتبار

الخضاب الغلوكوزي غير الطبيعي (5.7-6.4%) إشارة لعدم تحمل الغلوكوز عند مرضى المتلازمة الاستقلابية.

جدول 1: التعاريف الخمسة العالمية للمتلازمة الاستقلابية

مقاييس	NCEP ATP3 2005	IDF 2009	EGIR 1999	WHO 1999	AACE 2003
المطلوبة			مقاومة للأنسولين أو فرط أنسولين صيامي (أي أعلى بـ 25% من الحد الأعلى للقيمة المخبرية النوعية المرجعية)	مقاومة للأنسولين أعلى بـ 25%، سكر صيامي $\leq$ 6.1 ميلي مول/لتر (100) ملغ/دل)، سكر بعد تناول الطعام بساعتين ≤ 7.8 ميلي مول/لتر (140 ملغ/دل)	خطورة عالية لحدوث مقاومة الأنسولين أو BMI ≤ 25 كغ/م ² أو (محيط خصر $\leq$ 102 سم للرجال أو ≤ 88 سم للنساء)
عدد المتغيرات:	≤ 3 مما يلي:	≤ 3 مما يلي:	ما سبق و ≤ 2 مما يلي:	ما سبق و ≤ 2 مما يلي:	ما سبق و ≤ 2 مما يلي:
الغلوكوز	سكر دم صيامي ≤ 5.6 ميلي	سكر دم صيامي ≤ 5.6 ميلي	سكر دم صيامي $\leq (6.1-6.9)$		سكر دم صيامي ≤ 6.1 ميلي

مول/ليتر (110)		ميلي مول/ليتر 125-110 ملغ/دل)	مول/ليتر (100)	مول/ليتر (100)	
ملغ/دل)، سكر دم بعد تناول الطعام 2 ساعة ≤ 7.8 ميلي مول/ليتر (140 ملغ/دل)			ملغ/دل) أو سكري مُشَخَّص	ملغ/دل) أو علاج دوائي لارتفاع سكر الدم	
> 1.0 ميلي مول/ليتر (40)	> 0.9 ميلي مول/ليتر (35)	> 1.0 ميلي مول/ليتر (40)	> 1.0 ميلي مول/ليتر (40)	> 1.0 ميلي مول/ليتر (40)	البروتينات الشحمية عالية الكثافة للكوليسترول HDL Cholesterol
ملغ/دل عند الرجال) و > 1.3 ميلي مول/ليتر (50 ملغ/دل عند النساء) أو معالجة دوائية لعلاج انخفاض HDL	ملغ/دل عند الرجال) و > 1.0 ميلي مول/ليتر (40 ملغ/دل عند النساء)	ملغ/دل عند الرجال) و > 1.3 ميلي مول/ليتر (50 ملغ/دل عند النساء) أو معالجة دوائية لعلاج انخفاض HDL	ملغ/دل عند الرجال) و > 1.3 ميلي مول/ليتر (50 ملغ/دل عند النساء) أو معالجة دوائية لعلاج انخفاض HDL	ملغ/دل عند الرجال) و > 1.3 ميلي مول/ليتر (50 ملغ/دل عند النساء) أو معالجة دوائية لعلاج انخفاض HDL	
≤ 1.7 ميلي مول/ليتر (150)	≤ 1.7 ميلي مول/ليتر (150)	≤ 2.0 ميلي مول/ليتر (180)	≤ 1.7 ميلي مول/ليتر (150)	≤ 1.7 ميلي مول/ليتر (150)	الشحوم الثلاثية Triglycerides
ملغ/دل)	ملغ/دل)	ملغ/دل) أو علاج دوائي لاضطراب شحوم الدم dyslipidemia	ملغ/دل) أو علاج دوائي لارتفاع الشحوم الثلاثية	ملغ/دل) أو علاج دوائي لارتفاع الشحوم الثلاثية	

	نسبة محيط الخصر/محيط الحوض > Waist/hip 0.9 للرجال أو > 0.85 للنساء أو $BMI \leq 30$ كغ/م ²	محيط الخصر $\leq$ 94 سم للرجال أو ≤ 80 سم للنساء	محيط الخصر $\leq$ 94 سم للرجال أو ≤ 80 سم للنساء	محيط الخصر $\leq$ 102 سم للرجال أو ≤ 88 سم للنساء	البدانة Obesity
$\leq 85/130$ ملم زئبقي	$\leq 90/140$ ملم زئبقي	$\leq 90/140$ ملم زئبقي أو استخدام علاج لارتفاع التوتر الشرياني	$\leq 85/130$ ملم زئبقي أو استخدام علاج لارتفاع التوتر الشرياني	$\leq 85/130$ ملم زئبقي أو استخدام علاج لارتفاع التوتر الشرياني	ارتفاع التوتر الشرياني Hypertension

حيث NCEP هو البرنامج الوطني التعليمي للكولسترول National Cholesterol Education Program، و IDF هو الاتحاد العالمي للداء السكري International Diabetes Federation، و EGIR هي مجموعة دراسة المقاومة للأنسولين Group for the Study of Insulin Resistance، و WHO هي منظمة الصحة العالمية World Health Organization، و AACE هي الرابطة الأمريكية لأطباء الغدد الصم American Association of Clinical Endocrinologists [83-85].

2.4.3 الوبائيات:

ازداد شيع المتلازمة الاستقلابية بمعدل 35% من الثمانينات حتى عام 2012، حيث كان حدوث المتلازمة الاستقلابية في الثمانينات 25.3% وأصبح 35% عام 2012، وبناءً على آخر دراسة استفتائية للجمعية الوطنية

للصحة والفحص التغذوي (NHANES) the National Health and Nutrition Examination Survey فإن الشيوخ حالياً عند الرجال هو 24% وعند النساء 22% [86].

2.4.4 عوامل الخطورة:

الوزن:

إن زيادة الوزن تُعدّ عامل الخطورة الأكبر في حدوث المتلازمة الاستقلابية، حيث توجد المتلازمة الاستقلابية عند 5% من ذوي الأوزان الطبيعية وتصل إلى 22% عند الذين لديهم زيادة في الوزن و60% عند البدنيين [87]، وأظهرت دراسة أن كل زيادة في الوزن بمقدار 2.25 كلغ أو أكثر على مدى ستة عشر سنة يرتبط بزيادة مقدارها 21-45% في خطورة حدوث المتلازمة الاستقلابية [88].

إن الزيادة المتسارعة للبدانة في الولايات المتحدة الأمريكية عند البالغين أدت إلى زيادة أكبر في نسبة حدوث المتلازمة الاستقلابية [89]، وهذا ما يسلط الضوء على أهمية مكافحة البدانة وأهمية تحسين مستويات النشاط الفيزيائي [90].

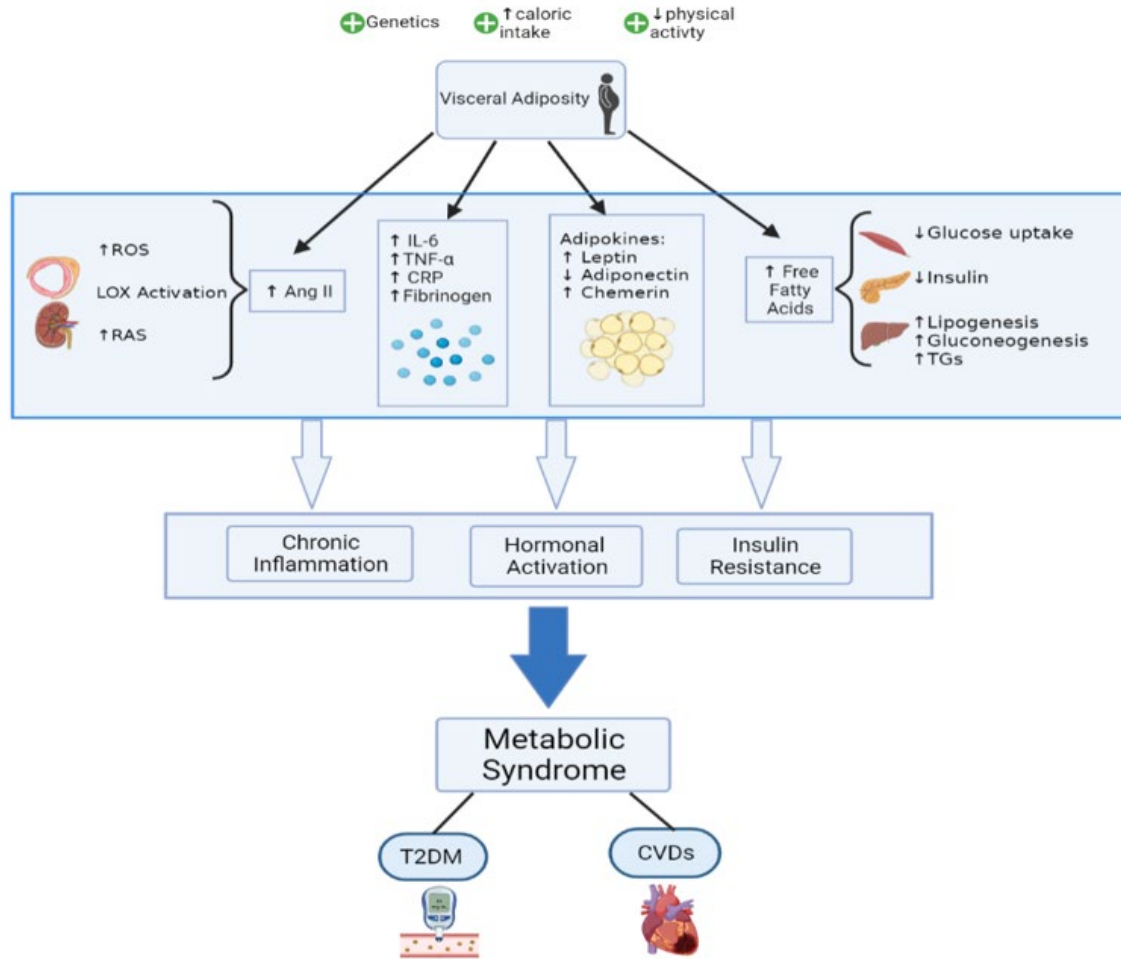
هنالك بعض الأشخاص ذوي الوزن الطبيعي لكن لديهم خطورة عالية لحدوث ارتفاع توتر شرياني، وداء قلبي وعائي، وداء سكري [91]، ولكن ليس من المعلوم فيما إذا كان هؤلاء يشكلون نمطاً من أنماط المتلازمة الاستقلابية؛ (أي وزن طبيعي لكن بدين من الناحية الاستقلابية).

عوامل أخرى:

يُضاف إلى العمر والعرق والوزن، فإن هناك عوامل أخرى ترتبط بخطورة تطور المتلازمة الاستقلابية في مرحلة سن اليأس، وكذلك التدخين، والدخل الاقتصادي المنخفض، والحمية عالية الكربوهيدرات، ونقص الفعالية الفيزيائية [87, 92]، ويرتبط استهلاك المشروبات الغازية والمشروبات المحلاة بالسكر بزيادة خطورة حدوث

المتلازمة الاستقلابية [87, 92]. إن استخدام بعض الأدوية المضادة للذهان Antipsychotic وخصوصاً الكلوزابين Clozapine يزيد خطورة حدوث المتلازمة الاستقلابية بوضوح [93]. تُعدُّ نقص اللياقة القلبية والتنفسية عاملاً تنبؤياً قوياً ومستقلاً لحدوث المتلازمة الاستقلابية عند الذكور والإناث [94]، حيث تعبر اللياقة القلبية التنفسية (cardiorespiratory fitness (CRF) عن قدرة الدوران والجهاز التنفسي على إمداد العضلات الهيكلية بالأوكسجين أثناء النشاط البدني المتواصل، ويتم قياسها بطرق متعددة أحدها قياس المدة القصوى من التمرين على جهاز المشي التي يستطيع الفرد أدائها بأقصى سرعة ممكنة، ويتم التعبير عنها بلياقة منخفضة ومتوسطة وعالية، قامت العديد من الأبحاث بدراسة ترافق اللياقة القلبية التنفسية وحدوث المتلازمة الاستقلابية، ووجدت الكثير منها ترافق عكسي بين اللياقة القلبية التنفسية وحدوث المتلازمة الاستقلابية عند الذكور والإناث، مما يشير إلى أن الأشخاص الذين لديهم مستويات أعلى من اللياقة القلبية التنفسية أقل عرضة لتطوير المتلازمة الاستقلابية [94].

إن وجود قصة عائلية لوجود متلازمة استقلابية عند أحد الأبوين يزيد من خطورة حدوثها لدى الشخص نفسه، وقد تكون العوامل الوراثية مسؤولة عن 50% من هذه الحالات [95, 96].



مخطط 1 الآلية المرضية للمتلازمة الاستقلابية [101]

2.5 الفصل الخامس: أهمية المتلازمة الاستقلابية:

2.5.1 التأثيرات السريرية للمتلازمة الاستقلابية:

تُعدّ المتلازمة الاستقلابية عامل خطورة لتطور داء سكري النمط الثاني و/أو داء قلبي وعائي، فقد أثبتت دراسة أن الخطر النسبي لحدوث الداء السكري عند مرضى المتلازمة الاستقلابية يتراوح ما بين 3.53-5.17 بالاعتماد على تعريف المتلازمة الاستقلابية [97]، فقد لوحظ زيادة حدوث الداء السكري النمط الثاني (عند مرضى المتلازمة الاستقلابية بمقدار 2.1 ضعف باستخدام تعريف المتلازمة الاستقلابية ATPIII ، وزيادة بنسبة 3.6 ضعف باستخدام تعريف

منظمة الصحة العالمية WHO للمتلازمة الاستقلابية) بعد متابعة مرضى المتلازمة الاستقلابية لمدة أربع سنوات، وهذا ما يعكس دور مقاومة الأنسولين التي هي أساس تعريف منظمة الصحة العالمية في تطور السكري من النمط الثاني [98]، كما أظهرت دراسات عدة ازدياد خطورة حدوث الداء السكري (النمط الثاني) عند مرضى المتلازمة الاستقلابية بازدياد عدد المتغيرات التي ذكرت في الجدول (1) [99, 100].

إن المتلازمة الاستقلابية تزيد من خطورة حدوث الداء القلبي الوعائي [101]. ترتبط زيادة خطورة حدوث الداء الوعائي الإكليلي بمقاومة الأنسولين المرتبطة بالمتلازمة الاستقلابية أكثر من كونها بسبب البدانة؛ لذا فإنه ليس كل المرضى الذين لديهم بدانة معتدلة على خطورة واحدة لحدوث داء قلبي وعائي أو داء سكري، وتختلف درجة الخطورة تبعاً لوظيفة الأنسولين وحساسيته، وكلما ازدادت مقاومة الأنسولين ازدادت خطورة حدوث الداء القلبي الوعائي والداء السكري [102]، لذا يُعدُّ تشخيص المتلازمة الاستقلابية مهماً من أجل تعديل نمط الحياة بجدية، والتركيز على تخفيف الوزن، وزيادة النشاط الفيزيائي [87, 92] الجدول (2).

جدول 2 الأهداف العلاجية في تدبير المتلازمة الاستقلابية [84].

الأهداف العلاجية	عوامل الخطورة
1- السنة الأولى: إنقاص الوزن من 7-10%.	عوامل الخطورة المتعلقة بنمط الحياة
2- الاستمرار في إنقاص الوزن حتى الوصول إلى الهدف الحقيقي.	
القيام بتمارين مستمرة أو متقطعة معتدلة الشدة على الأقل 30 دقيقة (ويُفضَّل ≤ 60 دقيقة) 5 مرات في الأسبوع، ولكن من المُفضَّل أن تكون يومية.	
يجب أن تكون الحمية منخفضة الدسم المُشبعة وغير المُشبعة والكوليسترول.	البدانة البطنية
	عدم الفعالية الفيزيائية
	الحمية العصبية

1- خطورة عالية > 100 ملغ/دل (2.6 ميلي مول/ليتر) وعلى نحو اختياري > 70 ملغ/دل. 2- خطورة متوسطة > 130 ملغ/دل (3.4 ميلي مول/ليتر). 3- خطورة منخفضة > 160 ملغ/دل (4.9 ميلي مول/ليتر).	اضطراب الشحوم البدئي المترافق مع ارتفاع LDL كولسترول	عوامل الخطورة المتعلقة بالاستقلاب
1- خطورة عالية > 130 ملغ/دل (3.4 ميلي مول/ليتر) وعلى نحو اختياري > 100 ملغ/دل (2.6 ميلي مول/ليتر) عند المرضى ذوي الخطورة العالية جداً. 2- خطورة متوسطة > 160 ملغ/دل (4.1 ميلي مول/ليتر). 3- خطورة منخفضة > 190 ملغ/دل (4.9 ميلي مول/ليتر).	اضطراب الشحوم الثانوي المترافق مع ارتفاع non-HDL كولسترول	
نرقع HDL ضمن المجال المخبري الطبيعي مع تخفيف الوزن وزيادة النشاط الفيزيائي.	اضطراب الشحوم الثلاثي المترافق مع انخفاض HDL كولسترول	
يجب أن يكون > 90/140 ملم زئبقي (> 80/130 في حال وجود داء سكري)	ارتفاع التوتر الشرياني	
1- بالنسبة إلى اضطراب تحمل السكر يجب التشجيع على تخفيف الوزن وزيادة النشاط الفيزيائي. 2- بالنسبة إلى الداء السكري النمط الثاني يجب أن يكون الخصاب الغلوكوزي > 7%.	ارتفاع غلوكوز الدم	
يجب إعطاء أسبرين بجرعات بسيطة للمرضى ذوي الخطورة العالية.	6- الحالة الخثارية	

7- الحالة الالتهابية	لا علاج نوعي، والعلاج فقط بتعديل نمط الحياة.
Proinflammatory State	

2.5.2 ارتباطات أخرى:

إن المتلازمة الاستقلابية ترتبط بعدد من الاضطرابات المتعلقة بالبدانة، التي تشمل:

1. الداء الكبدى الشحمي مع تشحم الكبد، والتليف الكبدى، وتشمع الكبد [103].
2. سرطان الخلية الكبدية، وسرطان الأقنية الصفراوية داخل الكبدية.
3. الداء الكلوي المزمن CKD (حيث يُعرّف على أنه نقص في معدل الرشح الكبي إلى أقل من 60 مل/دقيقة لكل 1.73 م² من سطح الجسم) والبيلة الألبومينية المجهرية، وترتبط خطورة هذين الاختلاطين بزيادة عدد المكونات الإيجابية الموجود في الجدول (1) من المتلازمة الاستقلابية، وقدرت بعض الدراسات حدوث CKD عند مرضى المتلازمة الاستقلابية بنسبة 10% [104, 105].
4. متلازمة المبيض عديد الكيسات [106].
5. اضطراب التنفس في أثناء النوم الذي يشمل توقف التنفس الانسدادي في أثناء النوم [107].
6. ارتفاع حمض البول والنقرس [108].

ترتبط بعض مكونات المتلازمة الاستقلابية مثل فرط شحوم الدم وارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري بزيادة

الاضطراب الاستعرافي Cognitive disease والعته Dementia.

2.6 الفصل السادس: التقييم والعلاج

2.6.1 تقييم المرضى:

يتم فحص الأشخاص ذوي خطورة حدوث المتلازمة الاستقلابية على نحو روتيني في العيادة، وإن التوجيهات الإرشادية Guidelines لأطباء الغدد تنصح بفحص الأشخاص الذين لديهم واحدة أو أكثر من عوامل الخطورة لحدوث متلازمة استقلابية بفواصل زمنية مدتها ثلاث سنوات [109] يجب أن يشمل التقييم قياس الضغط الدموي الشرياني، وقياس محيط الخصر، وقياس مستوى الشحوم الصيامي، والسكر الصيامي.

يجب تعديل نمط الحياة بجدية، لأن تخفيف الوزن والقيام بالنشاط الفيزيائي يخفف من خطورة حدوث الداء السكري النمط الثاني والداء القلبي الوعائي. إن تقييم خطورة الداء القلبي الوعائي لعشر سنوات باستخدام خوارزمية تقييم الخطورة Risk Assessment Algorithm مثل مشعر الخطر Framingham Risk Score ، أو تقييم الخطر الإكليلي الجهازي Systematic Coronary Risk Evaluation Score أمر ضروري ومهم لاستهداف الأشخاص من أجل المعالجة لتخفيف مستوى ضغط الدم والكوليسترول [110].

2.6.2 العلاج:

أوصى تقرير هيئة الخبراء الثالثة للبرنامج الوطني لتثقيف البالغين حول الكوليسترول ATPIII في عام 2001 بهدفين علاجيين رئيسيين عند مرضى المتلازمة الاستقلابية [111] وقد تم التأكيد على هذين الهدفين مرة أخرى من قبل الجمعية الأمريكية لطب القلب AHA والمعهد الوطني للصحة (NIH) National institutes of Health والتوجيهات الإرشادية لرابطة أطباء الغدد الصم [112]:

1. علاج الأسباب (زيادة وزن/بدانة ونقص فعالية فيزيائية) وذلك بإنقاص الوزن وزيادة النشاط الفيزيائي.

2. علاج عوامل الخطورة القلبية الوعائية عند استمرارها بعد تعديل نمط الحياة السابق.

من الممكن معالجة المتلازمة الاستقلابية من خلال الأدوية التي تُحسِّن من فعالية الأنسولين (مثل الثيازوليدينيديون Thiazolidinediones والميتفومين) [113].

تعديل نمط الحياة:

إن تعديل نمط الحياة بجدية من خلال التركيز على تخفيف الوزن وزيادة النشاط الفيزيائي يُعدُّ الخطوة الأولى في تدبير المتلازمة الاستقلابية [114]، وإن أهمية تدبير الوزن في منع ترقى المتلازمة الاستقلابية مُؤَضَّح في دراسة تطور خطورة الداء الإكليلي عند الشباب البالغين Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) حيث إن زيادة مشعر كتلة الجسم عند الشباب البالغين على مدى خمسة عشر سنة يرتبط بزيادة ترقى مكونات المتلازمة الاستقلابية مقارنةً مع الشباب الذين لديهم مشعر كتلة جسم ثابت بغض النظر عن قيمة مشعر كتلة الجسم القاعدية [115]. يتم تحقيق تخفيف الوزن من خلال عدد من المقاربات متعددة العوامل التي تشمل: الحمية، والتمارين الرياضية، وقد تشمل استخدام المعالجة الدوائية مثل الـ أورليستات Orlistat [116].

الحمية:

هنالك مقاربات عدة للحمية في المتلازمة الاستقلابية، ومعظم مرضى المتلازمة الاستقلابية لديهم زيادة في الوزن؛ لذا فإن تخفيف الوزن يُحسِّن من حساسية الأنسولين وهو ما يُعدُّ الهدف الرئيسي في علاج المتلازمة الاستقلابية؛ حمية البحر المتوسط (حمية عالية الخضار والفواكه والسّمك وزيت الزيتون والبقوليات) والمعروفة بفائدتها في تقليل حدوث المتلازمة الاستقلابية ودورها المهم في تخفيض خطورة الداء القلبي الوعائي، ويعزى ذلك غالباً لاحتوائها على أغذية غنية بمضادات الأكسدة ولها خواص مضادة للالتهاب [117]، حيث أجرت دراسة مقارنة بين حمية البحر المتوسط والحمية منخفضة الدسم، ولُوَحِظَ أن الأشخاص الذين خضعوا لحمية البحر المتوسط كانت خسارة الوزن لديهم أكبر والضغط الدموي الشرياني أقل، كما كان لديهم انخفاض أكبر في مستويات الشحوم والمشعرات الالتهابية ومقاومة الأنسولين، إضافةً إلى أن اضطراب الوظيفة البطانية للأوعية كانت أقل [118].

إن الأطعمة المحتوية على مؤشر سكر منخفض قد تُحسِّن من مستويات السكر والدهون في الدم [81]، لأن الحمية (التي تحوي على سكر منخفض واستبدال القمح الناعم بالقمح الكامل، وتحوي على فواكه وخضار مع التخلص من المركبات الحاوية على مشتقات السكر) ذات فائدة كبيرة عند مرضى المتلازمة الاستقلابية [119].

المغذيات ذات الفائدة الطبية:

قام كثير من الدراسات الحديثة بتقييم دور كثير من المواد العشبية والتوابل والزيوت في تدبير المتلازمة الاستقلابية، ووجدت أن لكثير منها فائدة مهمة في العلاج، لكن على الرغم من إثبات فائدتها مازال قيد الدراسة ولا تغني عن العلاجات الدوائية. بعض المواد المثبتة الفعالية، مثل: الكركم، والثوم، والقرفة، والزنجبيل، والكمون، والبصل، والبروكلي [120]، والعنب [121]، وزيت السمك [122].

البروبيوتيكس Probiotics:

دراسات كثيرة أظهرت النتائج السيئة لنقص الجراثيم في السبيل الهضمي على مقاومة الأنسولين، واضطراب الدهون والبدانة [123]، كما أظهرت بعض الدراسات أن الأشخاص البدينين بالمقارنة مع ذوي الأوزان الطبيعية لديهم نقص في جراثيم السبيل الهضمي [120]، وبما يخص العلاج قامت دراسات كثيرة بتقييم فائدة البروبيوتيكس Probiotics في علاج مرضى المتلازمة الاستقلابية، ونتيجة تحليل البيانات أظهرت أن إعطاء البروبيوتيكس إلى جانب العلاج الدوائي قد يحسن فعالية العلاج لكن من دون أن يؤثر مباشرة على المكونات السريرية للمتلازمة وارتفاع المشعرات الالتهابية المرافق [124]، نحن بحاجة إلى دراسات أفضل على البشر لمعرفة دور البروبيوتيكس وأهمية استخدامها لتكون علاجاً مساعداً في علاج المتلازمة الاستقلابية.

التمارين:

إن التمارين بالمشاركة مع خفض الوزن باعتدال يؤدي إلى تحسن مقاومة الأنسولين وإنقاص الخطر القلبي الوعائي [125]، توصي التوجيهات الإرشادية بنشاط فيزيائي منتظم ومعتدل الشدة، إذ يجب أن يكون النشاط الفيزيائي على الأقل ثلاثين دقيقة في اليوم (مثل المشي السريع)، وأنه كلما زاد النشاط الفيزيائي زادت الفائدة المرجوة منه [126].

إن إزالة النسيج الدهني من البطن بواسطة شفط الدهون لا يُحسِّن من حساسية الأنسولين أو عوامل الخطورة للداء القلبي الإكليلي، مما يقترح أهمية التوازن السلبي للطاقة المُحدَّث بواسطة الحمية وأهمية التمارين والجهد العضلي لتحقيق النتائج المرجوة استقلابياً من تخفيف الوزن [127].

خفض سكر الدم:

يوصى مرضى المتلازمة الاستقلابية بتخفيف الوزن بمقدار 10% مع جهد عضلي يومي متوسط الشدة لمدة ثلاثين دقيقة على الأقل مع حمية منخفضة الدسم المُشبعة وغير المُشبعة والكوليسترول والسكريات البسيطة وزيادة المحتوى من الخضار والفواكه والقمح الكامل، لكن الوقاية الدوائية الروتينية للداء السكري غير منصوص بها روتينياً عند مرضى المتلازمة الاستقلابية، وليس هنالك أية معلومات حول أهداف السيطرة على سكر مرضى المتلازمة الاستقلابية الذين ليس لديهم داء سكري، وإن التوصيات هي علاج مرضى ما قبل السكري ممن لديهم اضطراب السكر الصيامي IFG أو عدم تحمل غلوكوز IGT [128, 129].

الأدوية المستخدمة:

ميتفورمين Metformin

وهو من أهم الأدوية المستخدمة، فهو يحسن من تحمل الغلوكوز من خلال زيادة حساسية الأنسولين؛ إن الميتفورمين يمنع أو يؤخر تطور الداء السكري عند المرضى الذين لديهم اضطراب تحمل غلوكوز، وإن إعطاء الميتفورمين مع تعليمات الحمية والتمارين الرياضية يُنقِص من احتمال الداء السكري بنسبة 31% مقارنةً مع الـ Placebo، لكن الميتفورمين أقل فاعلية من تعديل نمط الحياة الشديد [130]، وإن كلاً من تعديل نمط الحياة الشديد والميتفورمين يمنع حدوث المتلازمة الاستقلابية عند المرضى الذين ليس لديهم متلازمة استقلابية [131]. إن الميتفورمين يُنقِص من خطورة اختلاطات الداء السكري مثل (الموت المفاجئ أو الموت المُسبَّب بهبوط سكر الدم أو ارتفاع سكر

الدم، وخناق صدر، واحتشاء عضلة قلبية، وقصور قلب، والنشبة، والقصور الكلوي، وبتر الأعضاء، واعتلال الشبكية، والعمى أو الساد) بالمقارنة مع كل أسباب الوفيات الناجمة عن العلاج الاعتيادي للداء السكري بالحمية [132].

الـ DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) مثبطات السيبتاغلبيتين Sitagliptin

دُرس أيضاً عند مرضى المتلازمة الاستقلابية، وأظهرت دراسات كثيرة أن له تأثيرات جيدة على الجهاز القلبي الوعائي [133]، كما تبين أن تعبيرية سبيل الـ DPP-4 تتوافق إيجابياً مع مستوى البدانة المركزية والبدانة الحشوية والالتهاب، وتبين أيضاً أن السيبتاغلبيتين يقلل من النسيج الشحمي الحشوي [134].

مشابهات مستقبلات GLP-1 (Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists) مثل الـ ليراغلوتايد (Liraglutide)

أصبح استخدامها شائعاً في السنوات الأخيرة الماضية، حيث أظهرت الدراسات أهمية هذه الزمرة الدوائية وتأثيراتها على كثير من المشعرات القلبية والاستقلابية وعلى الخطورة القلبية الوعائية بالمجمل، ويأتي دور الـ ليراغلوتايد من تأثيره المباشر المضاد للتصلب العصيدي وتقليله لتشكيل العصيدة وتطورها [135].

من الأدوية الأخرى المستخدمة الثيازوليدينديون Thiazolidinediones (مثل بيوغليتازون Pioglitazone)

خفض شحوم الدم:

يوصي البرنامج الوطني التثقيفي للكوليسترول The National Cholesterol Education Program (NCEP) بعبارة هدف للبروتين الشحمي منخفض الوزن الجزيئي LDL أقل من 100 ملغ/دل للوقاية الثانوية عند مرضى الداء السكري نمط ثاني [136]، وإن المرضى الذين لديهم ارتفاع في مستويات LDL مع داء إكليلي ومتلازمة استقلابية تكون لديهم الخطورة الأعلى لتطور حوادث وعائية إكليلية مهمة، كما يكون لديهم الفائدة الأفضل للعلاج بالستاتينات [137]، ومن المعروف دور الستاتينات في انقاص الحالة الالتهابية والأهبة الخثرية في الجسم، وفي

دراسات عدة جرى إثبات دور الستاتين في خفض عيار البروتين الارتكاسي C (CRP) في الدم، وهذا ما يثبت تأثيره المضاد للالتهاب [117].

العلاج بالأدوية الخافضة للضغط الدموي الشرياني:

إن علاج ارتفاع التوتر الشرياني مهم جداً، وعند مرضى الداء السكري فإن القيمة الهدف المطلوبة لضبط الضغط تكون أقل مما هي عليه عند باقي الجبهة العامة [138]، لكن ليس من الواضح إذا كان الوصول إلى القيمة الأدنى من الضغط الدموي عند مرضى المتلازمة الاستقلابية مفيداً ولكن يبدو أنه من المنطقي اعتماد هذه القيم الأدنى عند علاج هؤلاء المرضى. إن علاج المتلازمة الاستقلابية يسهم في إنقاص خطورة الداء القلبي الوعائي، فعند الأشخاص الذين يحققون معايير المتلازمة الاستقلابية كان علاج ارتفاع التوتر الشرياني هو العامل الأهم في الإنقاص من خطورة الداء القلبي الوعائي، وتُعد مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACEi) و مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين II (ARBs) هي الخيار المفضل باعتبارها تحسن الجريان الدموي المحيطي وتزيد حساسية الأنسولين؛ فهي تُعد الخط الأول عند مرضى المتلازمة الاستقلابية، وتُعد حاصرات أوعية الكالسيوم الديهيدروبيريدينية خط ثانٍ بالعلاج لكونها ذات تأثيرات استقلابية جيدة، ويمكن استخدامها خطأً أولاً عند وجود مضاد استطباب للـ ACEi/ARBs [139]

جراحة البدانة:

إن المرضى الذين لديهم بدانة شديدة قد يستفيدون من جراحة البدانة، حيث تُعد جراحة البدانة العلاج الأكثر فعالية بوصفه علاجاً وحيداً عند مرضى المتلازمة الاستقلابية؛ التداخلات الأكثر شيوعاً هي طي المعدة بالمنظار Sleeve Gastric banding، المجازة المعدية بالمنظار Roux-en-Y gastric bypass، وتكميم المعدة بالمنظار Sleeve gastrectomy. يوصى بإجراء جراحة البدانة عند مرضى لديهم مؤشر كتلة جسم $BMI \geq 40$ كغ/م² أو لديهم $BMI \geq 35$ كغ/م² مع أمراض أخرى مرافقة Comorbidities، وعلى المريض أن يخضع بعد الجراحة لمراقبة طويلة الأمد لتجنب الاختلاطات التغذوية والنفسية للعمل الجراحي [140].

2.7 الفصل السابع: علاقة المتلازمة الاستقلابية بالداء التنكسي في الركبة

هناك أدلة كثيرة تشير إلى ارتباط المتلازمة الاستقلابية بالآلية الإمبراضية لكثير من الأمراض المزمنة، مثل الأمراض القلبية الوعائية [141] والسرطان [142]، حيث تتميز المتلازمة الاستقلابية بوجود التهاب جهازي خفيف الدرجة [120] الذي يفسر غالباً إسهام المتلازمة الاستقلابية بإحداث الداء التنكسي بما فيه إعادة البناء العظمي تحت الغضروف وتشكل المناكير [143]، وتشير الدراسات السابقة إلى أن المرضى المصابين بتتكس الركبة، أشيع المفاصل إصابة، لديهم انتشار أعلى للمتلازمة الاستقلابية ومكوناتها [144]، كما اقترحت الدراسات اللاحقة وجود ترافق مهم بين المتلازمة الاستقلابية والداء التنكسي في الركبة [145]، رغم ذلك تبقى هذه العلاقة موضع جدل واسع؛ إذ أن هناك دراسات أخرى كثيرة لا تدعم هذا الرأي [146].

2.7.1 البدانة:

هناك تأثير مباشر للحمل الميكانيكي على الغضروف، حيث إن زيادة الوزن تزيد الحمل الميكانيكي على المفاصل الحاملة لثقل الجسم، وهي مفاصل الركبة والورك، وتُعد هذه الآلية أهم آلية تُسهم فيها البدانة بإحداث الداء التنكسي في هذه المفاصل؛ في الواقع فإن كل زيادة بمعدل كيلو غرام واحد من وزن الجسم تعادل ستة كيلو غرامات حمل إضافي على كل من الركبتين، وهذا الوزن الزائد يمكنه أن يباشر بعملية التدرّك الغضروفي، إضافةً إلى ذلك فإن البدانة تقلل من القدرة على أداء النشاط الفيزيائي عند الفرد وهذا مايسهم بزيادة الوزن، ومن ثمّ الدخول في حلقة معيبة تنتهي بحدوث الداء التنكسي، وخاصة عندما تكون البدانة جذعية و/ أو مترافقة مع داء سكري نمط ثاني، [147] ومن ناحية أخرى فإن تأثير البدانة لا يقتصر فقط على زيادة الحمل الميكانيكي بل على زيادة إنتاج محركات الشحم (الأديبوكينات) من النسيج الشحمي، حيث تمتلك الخلايا الشحمية، المكون الأهم للنسيج الشحمي، القدرة على تصنيع جزيئات فعالة فيزيولوجياً وإنتاجها، مثل الـ Chemerin، Resistin، Leptin، Adiponectin إضافةً إلى السيتوكينات الالتهابية مثل الانترلوكين 6 والعامل المنخر للورم interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis

factor (TNF- α) هذه المنتجات المفرزة من الخلايا الشحمية تسمى الأديبوكينات، تذهب هذه الأديبوكينات إلى الدوران الجهازي وتصل إلى المفاصل وترتبط بمستقبلاتها الموجودة على الخلايا الغضروفية [148] ولها دور مهم في التوازن الدوراني للعظم والغضروف، وهذا ما يفسر ارتباط البدانة بحدوث الداء التنكسي في المفاصل غير الحاملة للوزن مثل مفاصل اليدين [149]، وإضافةً إلى الخلايا الشحمية تُفرز الأديبوكينات من قبل كثير من الخلايا المفصليّة، مثل الخلايا الغضروفية والعظمية والبالعات، كما تُسهم هذه الأديبوكينات بالحدثية الالتهابية في الزليل وإنتاج البروتينات المعدنية المشكّلة للحمّة العظمية (MMP) Matrix metalloproteinase ومن ثم البناء العظمي الذي يسبب ظهور المناقير العظمية، إضافةً إلى دورها في حدوث التدرك الغضروفي في أثناء عملية التنكس المفصلي [150, 151]. فضلاً عن ذلك فإن الوسادة الشحمية تحت الرضفة (IFP) Infrapatellar fat pad تُعدّ أهم مصدر للأديبوكينات في السائل الزليلي للركبة، ومن ثم فإنه إضافةً إلى كونها وسادة لامتصاص الصدمات تُعدّ الوسادة الشحمية تحت الرضفة نسيج غدي لتنظيم الحدثية الالتهابية في الركبة [151].

2.7.2 محركات الشحم (الأديبوكينات - Adipokines):

إن الارتباط بين الداء التنكسي والأديبوكينات مبني على عوامل عدة، جينياً التعدد الشكلي في مورثة الأديبونكتين Adiponectin يرتبط بحدوث الداء التنكسي؛ فمن الناحية الكيميائية الحيوية، يوجد الأديبونكتين بتركيز أعلى في الدوران والنسيج المفصلي عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني والتنكسي، ولذلك يعدّ الأديبونكتين مشعراً التهابياً [152]. من الناحية الوظيفية، تؤدي الأديبوكينات دوراً تنظيمياً مهماً في العمليات الاستقلابية في المفصل عبر تنظيم إنتاج السيتوكينات الالتهابية ومحركات الكريات البيضاء Chemokines وأنزيمات التدرك، وعوامل النمو والتميز الخلوي [153]. من الناحية العمرية، يزداد حدوث الداء التنكسي مع التقدم بالعمر، ويزداد أيضاً حجم الوسادة الشحمية تحت الرضفة عند المسنين مسبباً زيادة إنتاج الأديبوكينات، وهذا ما يثبت دور الأديبوكينات بحدوث الداء التنكسي [154].

وبما يخص الأديوكينات الأخرى يحرض الانترلوكين IL-6 تشكل كاسرات العظم ومن ثم الارتشاف العظمي [155]، ويحرض العامل المنخر للورم ألفا $TNF-\alpha$ إنتاج الـ COX-2 والـ IL-6 والبروستاغلاندين PGE2 ويثبط تركيب الكولاجين النمط الثاني type II collagen والبروتينات السكرية والبروتينات الرابطة للبروتينات السكرية، ومن ثم ينظم $TNF-\alpha$ عملية إعادة البناء العظمي عن طريق تنظيم عمل البانيات والكاسرات [156]، وفي الغضروف عند الإنسان يحرض الريزستين Resistin إنتاج العوامل الالتهابية بما فيها أنزيمات التدرك الغضروفي التي بدورها تثبط عملية تصنيع الغضروف ومن ثم تُسهم بحدوث التتسكس الغضروفي [157].

2.7.3 اللبتين Leptin:

دُرس دور اللبتين وتقييم أهميته في الإسهام بإحداث الاضطرابات الاستقلابية التي تحدث في البدانة [158]، كما تبين وجود دور له في الآلية المرضية للداء التنكسي وتطوره [149]، ويمكن اختصار دور اللبتين بوصفه مسهماً مهماً في الحدوث الالتهابية، وعملية التدرك الغضروفي، وعملية إعادة البناء الغضروفي والعظمي، وهي جميعها تُسهم في الآلية المرضية للتتسكس المفصلي [159]. تترافق التراكيز العالية من اللبتين في المصل والسائل المفصلي مع الوظيفة الحركية والألم المفصلي وشدة التبدلات الشعاعية التنكسية [160]، كما وجد أن تراكيز اللبتين المصلية تكون أعلى عند المرضى المصابين بالداء التنكسي منها عند الأصحاء [161]، كما ترافقت المستويات العالية من اللبتين مع خسارة حجم الغضروف عند الإناث والبدنيين [162]، وبينت دراسة مهمة لمارتل أن عيار اللبتين المصلي يمكنه أن يتنبأ بخسارة أكبر لغضروف الركبة الإنسي والوحشي مع الزمن [163]، وفي السياق نفسه فقد ترافقت العيارات المرتفعة من مستقبلات اللبتين الذوابة مع انخفاض عيارات مشعرات البناء الغضروفي

(Cartilage oligomeric matrix protein، N-terminal type IIA procollagen propeptide، and type II collagen cleavage fragments)

وزيادة الخسارة في حجم الغضروف بصرف النظر عن الجنس والعمر والوزن [164].

2.7.4 ارتفاع سكر الدم ومقاومة الأنسولين:

يسهم ارتفاع سكر الدم بتحريض العملية الالتهابية والتدرك الغضروفي عبر زيادة المنتجات الأوكسيجينية والوسائط الالتهابية والنواتج النهائية لعملية الاستقلاب الغلوكوزي ، وإضافةً إلى ارتفاع سكر الدم يترافق الداء السكري النمط الثاني مع المقاومة للأنسولين التي تُسهم في تطور المناقير العظمية والتصلب تحت الغضروفي [147].

2.7.5 اضطراب الشحوم:

إن البروتين الشحمي منخفض الوزن الجزيئي المؤكسد يفعل الخلايا الزليلية مثل البالعات والخلايا البطانية والخلايا المكونة للليف مسبباً زيادة في إنتاج عوامل النمو والبروتينات المعدنية والسينوكينات الالتهابية (الانترلوكين 1 بيتا $IL-1\beta$ والـ $IL-18$ والـ $TNF-\alpha$) ومن ثم تخرب الغضروف والتشوه العظمي، كما أن زيادة الأحماض الدهنية الحرة وانخفاض البروتين الشحمي عالي الوزن الجزيئي يسبب خللاً وظيفياً في الخلايا البطانية للأوعية المغذية للغضروف ولذلك فهو يسهم في تطور الداء التنكسي [81, 145]، كما أن تراكم البروتين الشحمي منخفض الوزن الجزيئي في الخلايا الزليلية يؤدي إلى تفعيل الزليل ومن ثم تشكل المناقير العظمية [165].

2.7.6 ارتفاع التوتر الشرياني:

يسبب ارتفاع التوتر الشرياني تقبضاً وعائياً ومن ثم حرمان الأنسجة من العناصر المغذية وثم حدوث أذية نسيجية، وهذا ما يحدث للأوعية المغذية للغضروف، مما قد يسبب تخرباً غضروفياً عند مرضى ارتفاع التوتر الشرياني [147].

3 الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من الفصول الآتية:

1- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

2- الفصل الثاني: نتائج البحث

3- الفصل الثالث: مقارنة مع دراسات عالمية والمناقشة والخلاصة

3.1 الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

3.1.1 خلفية البحث:

إن الداء التنكسي هو أشيع مرض مفصلي، ويُعدُّ سبباً رئيسياً للعجز عند المسنين. المتلازمة الاستقلابية هي عبارة عن مجموعة من الاضطرابات مثل البدانة الحشوية، مقاومة الانسولين، ارتفاع التوتر الشرياني واضطراب الشحوم. أظهرت دراسات كثيرة أن المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها قد تُسهم إسهاماً مهماً في الآلية الإيمراضية لحدوث الداء التنكسي؛ لذلك نجد اهتماماً متزايداً لفهم العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية والداء التنكسي في الركبة، وماتزال الدراسات قائمة إلى الآن لتحديد طبيعة العلاقة بينهما بدقة.

3.1.2 هدف البحث:

يهدف هذا البحث لدراسة الترافق بين حدوث المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها مع الداء التنكسي في الركبة أو الركبتين عند عينة من المرضى في سورية.

3.1.3 مناهج البحث وأدواته:

نمط الدراسة:

مقطعية مستعرضة/حالة شاهد (Cross Sectional/ Case Control)

مكان الدراسة:

مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى الموساة الجامعي بدمشق.

زمان الدراسة ومدتها:

لمدة سنة من تاريخ موافقة جامعة دمشق على البحث وإن لم يكتمل حجم العينة.

العينة وحجمها:

مجموعة الحالات:

سيتم إدخال المرضى المراجعين للعيادة في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين الذين يحققون جميع معايير الاشتمال.

تم حساب حجم العينة بواسطة موقع (<http://powerandsamplesize.com>) كان حجم العينة 70 مع فاصلة ثقة

95% وقيمة تنبؤية 0.05. بالاعتماد على دراسة الأدب الطبي لنسب الداء التنكسي عند عامة الشعب وعند مرضى

المتلازمة الاستقلابية.

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(\frac{p_A(1-p_A)}{\kappa} + p_B(1-p_B) \right) \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{p_A - p_B} \right)^2$$

- $\kappa = n_A/n_B$ is the matching ratio
- Φ is the standard Normal distribution function
- Φ^{-1} is the standard Normal quantile function
- α is Type I error.
- β is Type II error, meaning $1-\beta$ is power.

تم الوصول إلى 88 مريضاً مصاباً بداء تنكسي شعاعي في الركبة كمجموعة حالات.

مجموعة الشواهد:

تم انتقاء مجموعة الشاهد من مجموعة المرضى المدروسين في دراسة سابقة أجرتها الأستاذة زينب العرفي عام

2021 تحت عنوان نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية عند سوريين أصحاء ظاهرياً مقارنة مابين عامي 2010

و2015[166]، وجرى ذلك بعزل الحالات المتناسبة عمرياً وجنسياً مع حالاتنا للحصول على 176 مريضاً شاهداً

بحيث يكون نسبة حالة/شاهد هي 1/2، لتكون مجموعة الشواهد 176 مريضاً (33 ذكر و 143 أنثى).

معايير الاشتمال:

- المرضى الذين يراجعون بالميكانيكي في الركبة أو الركبتين.

- الذين تفوق أعمارهم ال 18 عام.
- الذين شُخص لهم داء تنكسياً شعاعياً في الركبة بناء على صورة شعاعية بسيطة أمامية خلفية بوضعية الوقوف لكلا الركبتين بحصولهم على درجة 2 وما فوق على مقياس كيلغرين ولورنس-Kellgren [13].
- الذين وافقوا على الدخول في الدراسة.

معايير الاستبعاد:

- المرضى بأعمار $18 >$ سنة
- المرضى الذين لديهم قصة سابقة لمرض مهم على الركبة
- المرضى المصابون بالتهاب مفاصل، أو أمراض روماتيزمية، أو أمراض النسيج الضام
- مرضى الخباثات
- المرضى الذين رفضوا الدخول في الدراسة

الطرائق:

لتقييم الركبتين أُجريت صورة شعاعية بسيطة أمامية خلفية بوضعية الوقوف لكلا الركبتين ثم إعطاء درجات من 1 إلى 4 لكل ركبة بالاعتماد على مقياس كيلغرين ولورنس (K-L) Kellgren-Lawrence [13] وسيتم تشخيص وجود داء تنكسي عند حصول المريض على درجة 2 وما فوق على المقياس السابق، وسيتم عدُّهم مجموعة حالة.

المتلازمة الاستقلابية سيجري تشخيصها بناء على معايير هيئة الخبراء الثالثة للبرنامج الوطني لتثقيف البالغين حول الكوليسترول (NCEP-ATPIII) The National Cholesterol Education Program-ATPIII [82]. وذلك عن طريق إجراء الآتي:

1. سحب عينات دم لكل المرضى صباحاً بعد صيام 12 ساعة، ومعايرة (HDL، شحوم ثلاثية، سكر) .

2. قياس الوزن بالكيلوغرام والطول بالسنتيمتر باستخدام الجهاز (SECA) في مشفى الأسد الجامعي والجهاز (ZT-160) في مشفى المواساة، وحساب مؤشر كتلة الجسم ال BMI* بتقسيم الوزن على مربع الطول (kg/m²) [167].
3. قياس الضغط الشرياني الانقباضي والانقباضي في الطرف العلوي الأيسر في أثناء الجلوس بعد راحة لمدة 5 دقائق باستخدام الجهاز الهوائي (ALPK).
4. قياس محيط الخصر بالسنتيمتر باستخدام شريط لينة غير قابل للتمطط في أثناء الوقوف بمستوى قمة العرف الحرقفي على نحو أفقي مواز للأرض بنهاية الزفير الطبيعي من دون الضغط على الجلد، وبوجود ملابس خفيفة [168].
5. جرى ملء استمارة خاصة لكل مريض.

جدول 3 استمارة خاصة لكل مريض

BMI kg/m ²	Weight	
<18.5	Underweight	
18.5–24.9	Normal weight	
25.0–29.9	Overweight	
30.0–34.9	Obese	Class 1
35.0–39.9		Class 2
≥40.0		Class 3

للحصول على مجموعة الشاهد تم العودة لبيانات المرضى الداخليين في دراسة سابقة أجرتها الأستاذة زينب العرفي عام 2021 تحت عنوان نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية عند سوريين أصحاء ظاهرياً، مقارنة مابين عامي 2010 و2015 [166]، وجرى ذلك بعزل الحالات المتناسبة عمرياً وجنسياً مع حالاتنا للحصول على 176 مريضاً شاهداً بحيث تكون نسبة حالة/شاهد هي 1/2، لتكون مجموعة الشواهد 176 مريضاً، 33 ذكراً و143 أنثى.

وبذلك حصلنا على المجموعتين:

1. مجموعة أولى (حالة) مرضى لديهم داء تنكسي شعاعي في الركبة أو الركبتين (88 مريضاً).

2. مجموعة ثانية (شاهد) مرضى أصحاء ظاهرياً (176 مريضاً).

أُجريت دراسة تحليلية لتتبع الداء التنكسي الشعاعي في الركبة مع المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها بمقارنة المتغيرات السابقة بين مجموعتي الحالات والشواهد.

3.1.4 التحليل الإحصائي:

تم تحويل البيانات الورقية إلى قاعدة بيانات حاسوبية باستخدام برنامج Excel 2016 وتحليل البيانات باستخدام برنامج تحليل إحصائي (SPSS) النسخة رقم 25. أُجريت الدراسة الوصفية لمشعرات الدراسة ومثلت البيانات ضمن جداول ومخططات مما يسهل فهمها، ومن ثم أُجريت الدراسة التحليلية الإفرادية لارتباط العوامل المؤثرة في الداء التنكسي في الركبة باستخدام اختبارات كاي مربع وتحليل التباين. عُدَّ المتغير ذا أهمية إحصائية عندما تكون قيمة مستوى الدلالة P أصغر من 0.05.

تعريف:

معايير تشخيص المتلازمة الاستقلابية حسب تقرير هيئة الخبراء الثالثة للبرنامج الوطني لتثقيف البالغين حول

الكوليسترول (NCEP-ATPIII) [82]: The National Cholesterol Education Program-ATPIII

وجود 3 أو أكثر من المعايير الآتية:

1. بدانة مركزية: محيط خصر ≤ 102 سم عند الذكور، و ≤ 88 سم عند الإناث

2. ارتفاع الشحوم الثلاثية $TG \leq 150$ mg/dl ، أو معالجة دوائية خافضة للشحوم الثلاثية

3. انخفاض البروتين الشحمي عالي الوزن الجزيئي $HDL > 40$ mg/dl عند الذكور، و > 50 mg/dl عند

الإناث، أو معالجة دوائية لانخفاض HDL

4. ارتفاع التوتر الشرياني $\leq 130 / 85$ مم زئبقي، أو تناول أدوية خافضة للتوتر الشرياني

5. ارتفاع السكر الصيامي ≤ 100 mg/dl ، أو تناول أدوية خافضة للسكر

درجات نظام كيلغرن-لورنس (K-L) Kellgren-Lawrence : موضحة بالصورة (1) [13]

- الدرجة 0 (غير موجود): الغياب المؤكد للتبدلات التنكسية على الأشعة السينية.
- الدرجة 1 (مشكوك فيه): تضيق مشكوك به في الفاصل المفصلي واحتمال وجود مناقير هامشية.
- الدرجة 2 (خفيف): مناقير عظمية مؤكدة واحتمال تضيق الفاصل المفصلي.
- الدرجة 3 (متوسط): مناقير عظمية متعددة معتدلة، وتضيق واضح في الفاصل المفصلي وبعض التصلب، وتشوه محتمل في النهايات العظمية.
- الدرجة 4 (شديد): مناقير عظمية كبيرة، وتضيق ملحوظ في الفاصل المفصلي وتصلب شديد، وتشوه واضح

في النهايات العظمية

وتُعد الدرجة 2 وما فوق مشخصة للداء التنكسي

3.2 الفصل الثاني: نتائج البحث

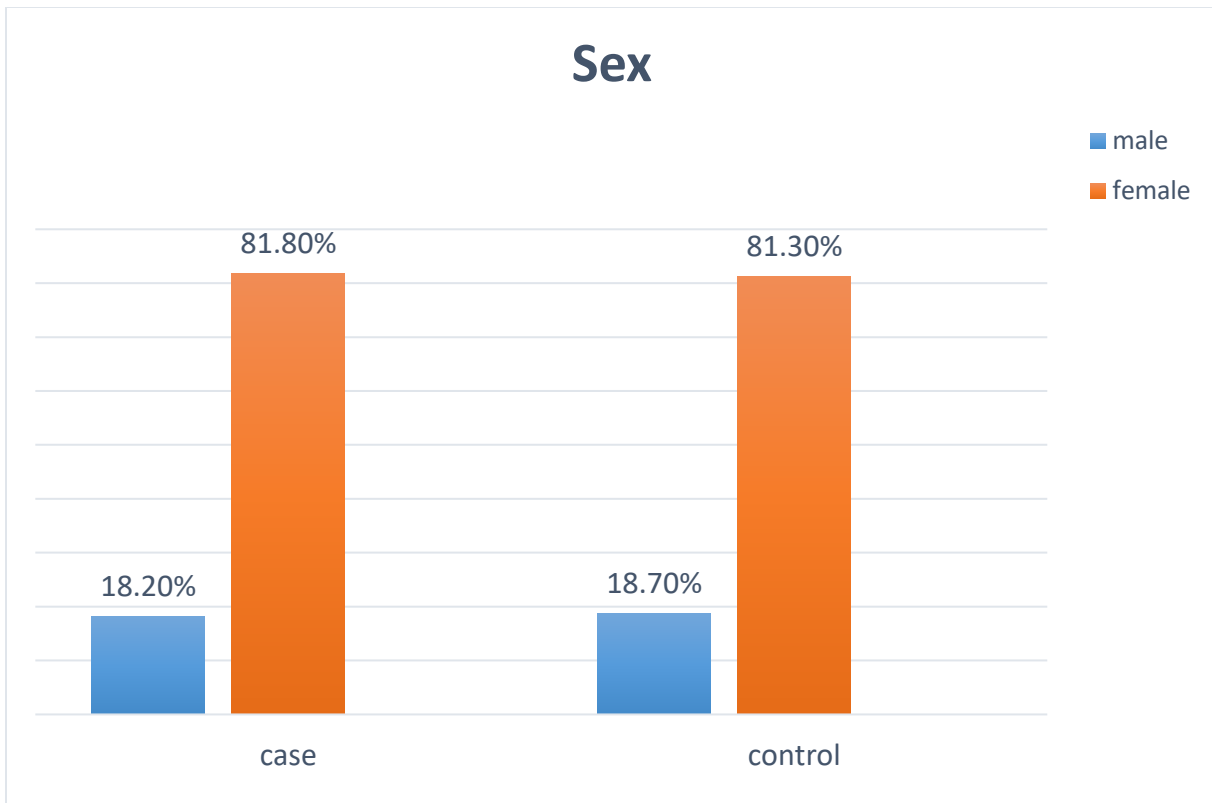
3.2.1 وصف العينة:

توزيع العينة تبعاً للجنس:

لدينا في مجموعة الحالات (المصابين بالداء التنكسي في الركبة أو الركبتين) 88 مريضاً توزعوا إلى 16 ذكراً، و72 أنثى، شكل الذكور حوالي 18% والإناث 82%، وكان لدينا في مجموعة الشواهد (أصحاء ظاهرياً) 176 مريضاً توزعوا إلى 33 ذكراً، و143 أنثى بتوزع مماثل لتوزع عينة الحالات، وكانت نسبة حالة/شاهد هي 2/1، كما هو موضح في الجدول والمخطط الآتيين.

جدول 4 توزيع العينة حسب الجنس

Knee Osteoarthritis		Number	%
Control	Male	33	18.7%
	Female	143	81.3%
	Total	176	100%
Case	Male	16	18.2%
	Female	72	81.8%
	Total	88	100%



مخطط 2 توزع الجنس في العينة

توزع المتغيرات المستمرة عند مجموعتي الحالات والشواهد:

العمر:

بلغ متوسط عمر المرضى في مجموعة الحالات 54.72 سنة، في حين بلغ متوسط عمر المرضى في مجموعة الشواهد 50.55 سنة بفارق بسيط بين المجموعتين.

الطول:

كان متوسط أطوال المرضى في مجموعة الحالات يعادل 167.25 cm بانحراف معياري يعادل 8.48 cm، وكان متوسط الطول في مجموعة الشواهد 160.72 ± 8.19 ، ونجد أنها أرقام متقاربة.

الوزن:

كان متوسط أوزان المرضى في مجموعة الحالات يعادل 68.72 kg بانحراف معياري يعادل 7.29 kg، وكان متوسط أوزان الشواهد يعادل 75.58 ± 17.33 .

مشعر كتلة الجسم BMI:

كان متوسط مشعر كتلة الجسم عند المرضى في مجموعة الحالات يعادل (24.52 kg/m^2) بانحراف معياري يعادل (1.12)، وكان المتوسط في مجموعة الشواهد (29.33 ± 6.10).

محيط الخصر:

كان متوسط محيط الخصر عند المرضى في مجموعة الحالات يعادل (108.83 cm) بانحراف معياري يعادل (13.08 cm)، وكان متوسط محيط الخصر في مجموعة الشواهد أقل بحوالي 17 cm بقيمة تعادل (92.37 ± 12.57).

البروتين الشحمي عالي الوزن الجزيئي HDL:

كان متوسط رقم الـ HDL عند المرضى في مجموعة الحالات يعادل 53.49 mg/dl بانحراف معياري يعادل 6.5 mg/dl، وكان متوسط رقم الـ HDL في مجموعة الشواهد (53.06 ± 14.1)، ونلاحظ تقارب القيم بين المجموعتين.

الشحوم الثلاثية TG:

كان متوسط رقم الـ TG عند المرضى في مجموعة الحالات يعادل 107.72 mg/dl بانحراف معياري يعادل 29.42 mg/dl، وكان المتوسط في مجموعة الشواهد (125.52 ± 60.87) ونلاحظ أنه أعلى عند مجموعة الشاهد.

رقم السكر الصباحي:

كان متوسط رقم السكر الصباحي في مجموعة الحالات يعادل 99.41 ± 42.46 ، وهو أعلى بوضوح من متوسط السكر الصباحي عند الشواهد الذي بلغ (83.62 ± 20.81).

وتتلخص البيانات السابقة بالجدول الآتي:

جدول 5 المتغيرات المستمرة عند مجموعتي الحالات والشواهد

Parameter	Control group Without KOA (n=176)	Case group With KOA (n=88)
	Mean $\pm$ Std. deviation	Mean $\pm$ Std. deviation
Waist circumference (cm)	92.37 $\pm$ 12.57	108.83 $\pm$ 13.08
Fasting glucose (mg/dl)	83.62 $\pm$ 20.81	99.41 $\pm$ 42.46
TG (mg/dl)	125.52 $\pm$ 60.87	107.72 $\pm$ 29.42
HDL (mg/dl)	53.06 $\pm$ 14.10	53.49 $\pm$ 6.50
Height (cm)	160.72 $\pm$ 8.19	167.25 $\pm$ 8.48
Weight (kg)	75.58 $\pm$ 17.33	68.72 $\pm$ 7.29
BMI (kg/m ²)	29.33 $\pm$ 6.10	24.52 $\pm$ 1.12

الدراسة التحليلية:

3.2.2 أهمية الفروقات في المتغيرات المستمرة بين مجموعتي الحالة والشاهد:

بإجراء الاختبار الاحصائي ANOVA تبين وجود فروقات مهمة إحصائياً في متوسط محيط الخصر بين مجموعتي الحالة والشاهد حيث كانت قيمة الدالة $P > 0.0001$ ، وهذا ينطبق على متوسط قيم السكر الصباحي والشحوم الثلاثية والوزن والطول ومشعر كتلة الجسم، إذ تبين أن الفروقات بمتوسطات هذه القيم جميعها ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين، في حين لم نجد أهمية إحصائية للفرق بين متوسط الـ HDL بين المجموعتين، إذ كانت قيمة الدالة $P = 0.788$ وهي قيمة أكبر من 5% المعتمدة للدلالة الإحصائية، وهذا ينطبق أيضاً على متوسط العمر.

جدول 6 أهمية الفروقات بين المتغيرات المستمرة عند مجموعتي الحالات والشواهد

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Age	Between Groups	1020.371	1	1020.371	7.623	0.076
	Within Groups	35071.534	262	133.861		
	Total	36091.905	263			
Waist circumference	Between Groups	15884.121	1	15884.121	97.751	<0.0001
	Within Groups	42573.693	262	162.495		
	Total	58457.814	263			
Fasting glucose	Between Groups	14616.068	1	14616.068	16.461	<0.0001
	Within Groups	232634.523	262	887.918		
	Total	247250.591	263			
TG	Between Groups	18561.137	1	18561.137	6.728	0.010
	Within Groups	720089.578	261	2758.964		
	Total	738650.715	262			
HDL	Between Groups	10.653	1	10.653	0.073	0.788
	Within Groups	38488.301	262	146.902		
	Total	38498.955	263			
Height	Between Groups	2059.245	1	2059.245	29.703	<0.0001
	Within Groups	13380.089	193	69.327		
	Total	15439.333	194			
Weight	Between Groups	2274.239	1	2274.239	12.038	0.001
	Within Groups	36461.709	193	188.921		
	Total	38735.948	194			
BMI	Between Groups	1353.434	1	1353.434	53.649	<0.0001
	Within Groups	6584.439	261	25.228		
	Total	7937.873	262			

3.2.3 دراسة العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة والمتلازمة الاستقلابية:

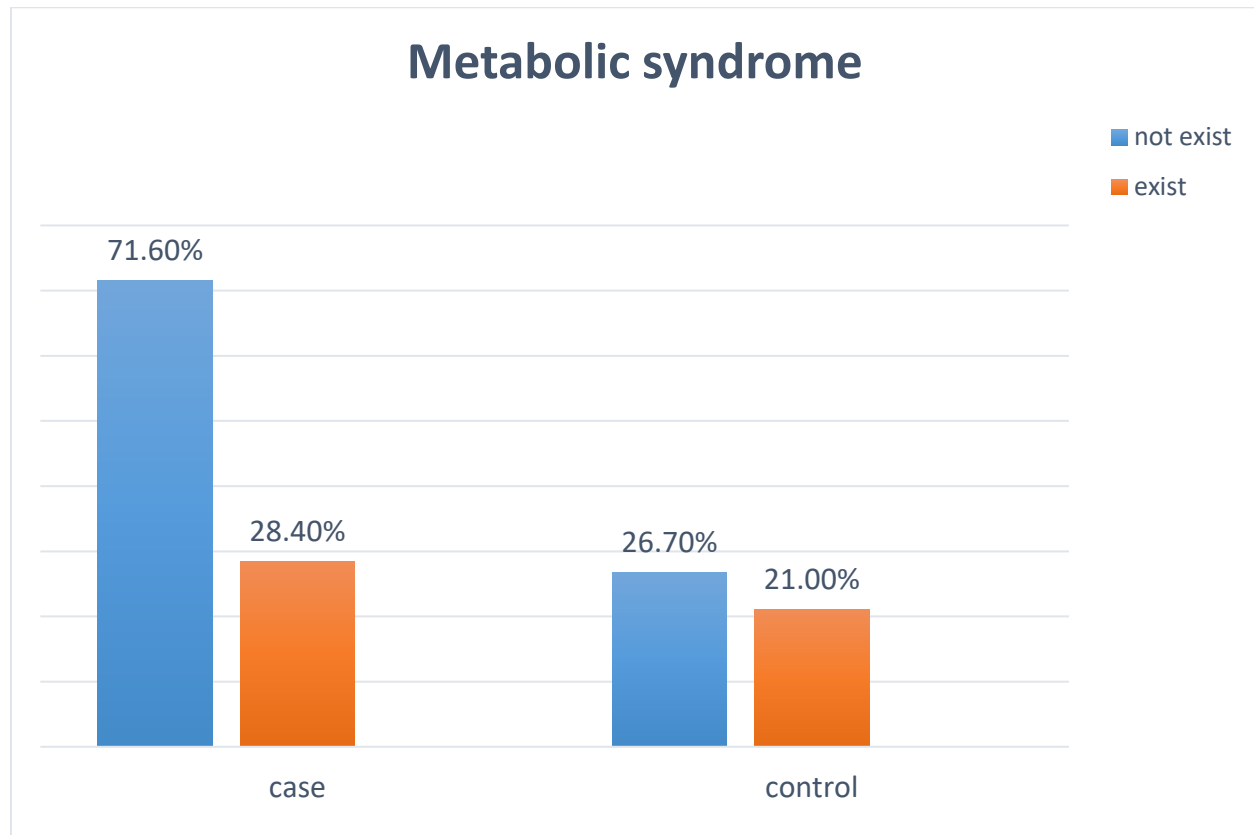
بلغت نسبة المتلازمة الاستقلابية في مجموعة الشواهد 21% بعدد مرضى 37، أما في مجموعة الحالات تحقق لدى 25 مريضاً تعريف المتلازمة الاستقلابية بنسبة 28.4%، وبتطبيق الاختبار الإحصائي كاي مربع كانت قيمة الدالة $P=0.035$ وهي قيمة أصغر من 5% المعتمدة للدلالة الإحصائية، ولذلك يوجد فرق مهم إحصائياً في معدل شيوع الداء التنكسي في الركبة تبعاً للمتلازمة الاستقلابية، وهذا موضح في الجداول والمخططات الآتية.

جدول 7 توزع المتلازمة الاستقلابية عند كل من مجموعتي الحالات والشواهد

Metabolic.syndrome * Osteoarthritis.state				
		Metabolic syndrome		Total
		Not Exist	Exist	
Control	Count	139	37	176
	% within Knee Osteoarthritis	79.0%	21.0%	100.0%
Case	Count	63	25	88
	% within Knee Osteoarthritis	71.6%	28.4%	100.0%

جدول 8 علاقة الداء التنكسي بالركبة مع المتلازمة الاستقلابية

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.781 ^a	1	0.035		
Continuity Correction ^b	1.394	1	0.238		
Likelihood Ratio	1.745	1	0.186		
Fisher's Exact Test				0.218	0.029
Linear-by-Linear Association	1.774	1	0.183		
N of Valid Cases	264				



مخطط 3 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع المتلازمة الاستقلابية

3.2.4 دراسة العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة والمتلازمة الاستقلابية تبعاً للجنس:

بتحليل بيانات ارتباط الداء التنكسي بالمتلازمة الاستقلابية تبعاً للجنس، بلغ عدد الذكور في مجموعة الحالات 16 مريضاً، ومريض واحد 1 حقق معايير المتلازمة الاستقلابية؛ أي بمعدل 6.3% فقط، وكانت نسبة المتلازمة الاستقلابية في مجموعة الشواهد الذكور 18.2%، وبتطبيق الاختبار الإحصائي كاي مربع مع تعديل فيشر للعينات الصغيرة على عينة الذكور كانت قيمة الدالة $P=0.256$ ، وهي قيمة أعلى من 5% المعتمدة للدلالة الإحصائية ومن ثم لا يوجد فرق مهم إحصائياً في معدل شيوع الداء التنكسي تبعاً للمتلازمة الاستقلابية عند الذكور.

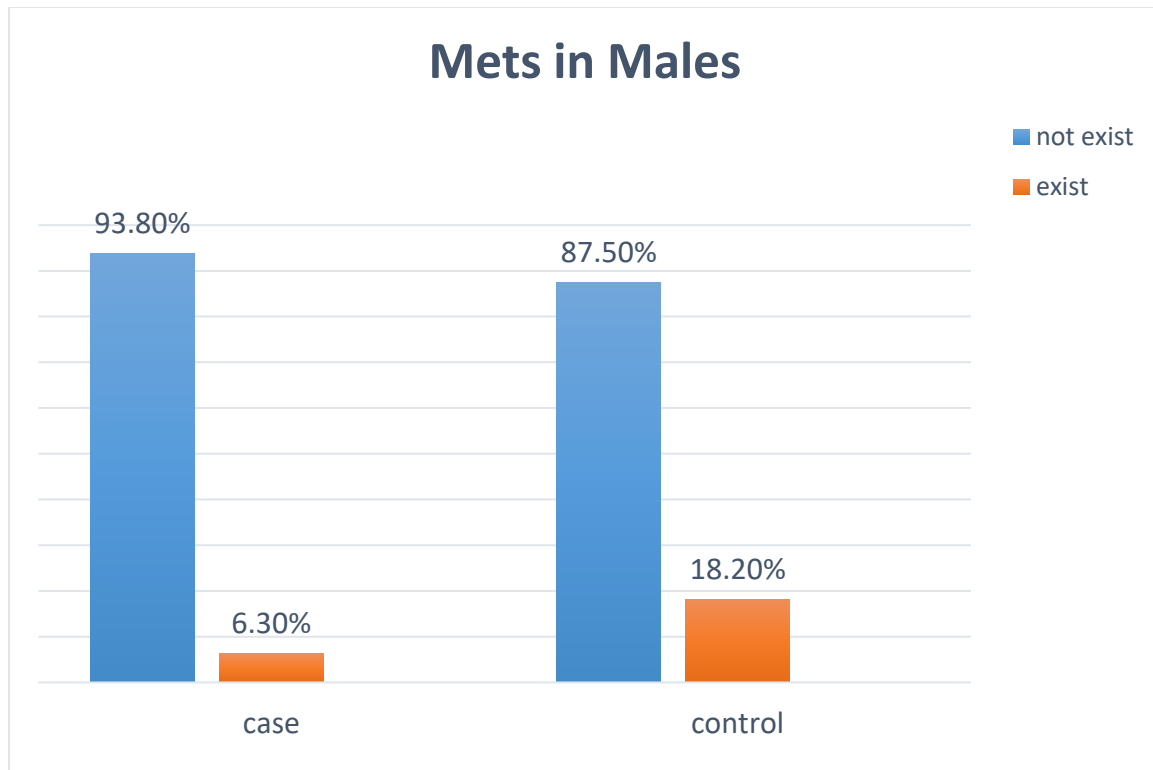
بلغ عدد الإناث في مجموعة الحالات 72 و 24 مريضة حققت معايير المتلازمة الاستقلابية؛ أي بمعدل 33.3% من مريضات الداء التنكسي، في حين بلغت نسبة المتلازمة الاستقلابية في مجموعة الشواهد الإناث 21.7%، وبتطبيق الاختبار الاحصائي كاي مربع على عينة الإناث كانت قيمة الدالة $P=0.035$ ، وهي قيمة أقل من 5% المعتمدة للدلالة الإحصائية ومن ثم يوجد فرق مهم إحصائياً في معدل شيوع الداء التنكسي تبعاً للمتلازمة الاستقلابية عند الإناث. وهذا موضح في الجداول والمخططات الآتية.

جدول 9 توزع المتلازمة الاستقلابية عند كل من مجموعتي الحالات والشواهد حسب الجنس

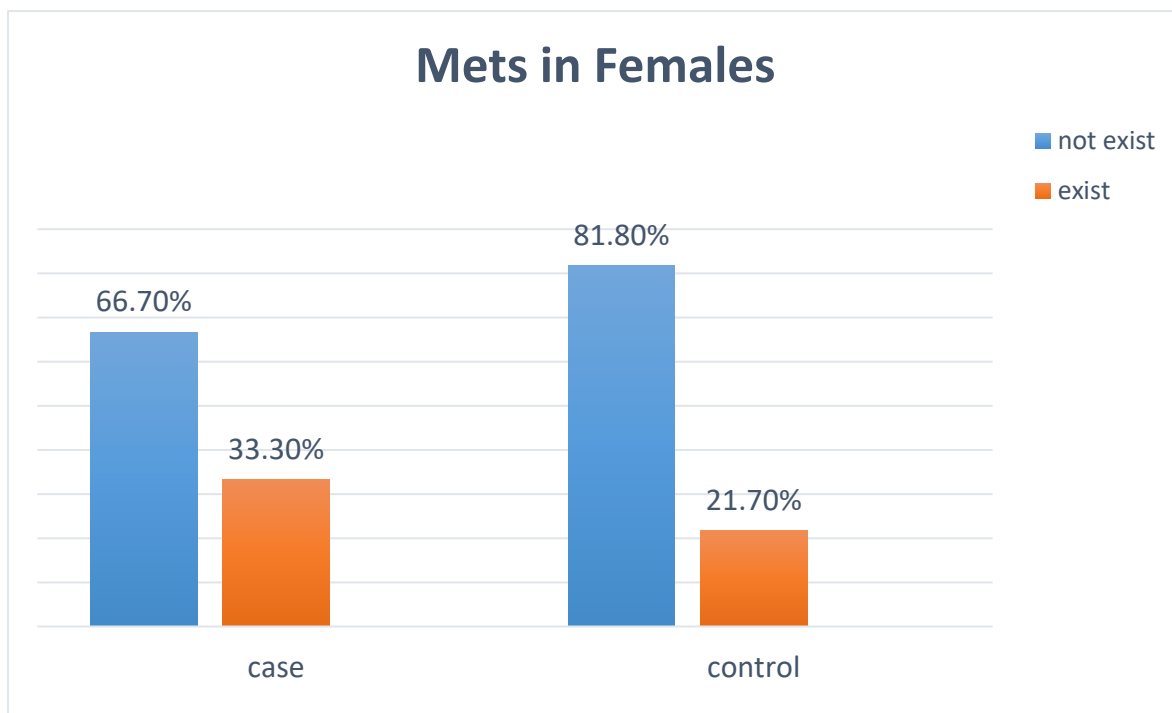
Metabolic.syndrome * Osteoarthritis.state * Sex Crosstabulation					
			metabolic.syndrome		Total
			Not Exist	Exist	
Male	Control	Count	27	6	33
		% within Knee Osteoarthritis	81.8%	18.2%	100.0%
	Case	Count	15	1	16
		% within Knee Osteoarthritis	93.8%	6.3%	100.0%
Female	Control	Count	112	31	143
		% within Knee Osteoarthritis	78.3%	21.7%	100.0%
	Case	Count	48	24	72
		% within Knee Osteoarthritis	66.7%	33.3%	100.0%

جدول 10 علاقة الداء التنكسي بالركبة مع المتلازمة الاستقلابية عند كل من الذكور والاناث

Chi-Square Tests						
sex		Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Male	Pearson Chi-Square	1.253 ^a	1	0.263		
	Continuity Correction ^b	0.468	1	0.494		
	Likelihood Ratio	1.417	1	0.234		
	Fisher's Exact Test				0.402	0.256
	Linear-by-Linear Association	1.227	1	0.268		
	N of Valid Cases	49				
Female	Pearson Chi-Square	3.417 ^a	1	0.035		
	Continuity Correction ^b	2.832	1	0.092		
	Likelihood Ratio	3.331	1	0.068		
	Fisher's Exact Test				0.041	0.027
	Linear-by-Linear Association	3.401	1	0.065		
	N of Valid Cases	215				



مخطط 4 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع المتلازمة الاستقلابية عند الذكور



مخطط 5 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع المتلازمة الاستقلابية عند الإناث

3.2.5 دراسة العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة والبدانة الحشوية:

بتحليل بيانات ارتباط الداء التنكسي والبدانة الحشوية بلغت نسبة البدانة الحشوية في مجموعة الحالات حوالي 90%، في حين بلغت نسبة البدانة الحشوية في مجموعة الشواهد 73.3%، وبتطبيق الاختبار الاحصائي كاي مربع كانت قيمة الدالة $P=0.002$ ، وهي قيمة أصغر من 5% المعتمدة للدلالة الإحصائية، ومن ثم يوجد فرق مهم إحصائياً في معدل شيوع الداء التنكسي تبعاً للبدانة الجذعية بين مجموعتي الحالة والشاهد.

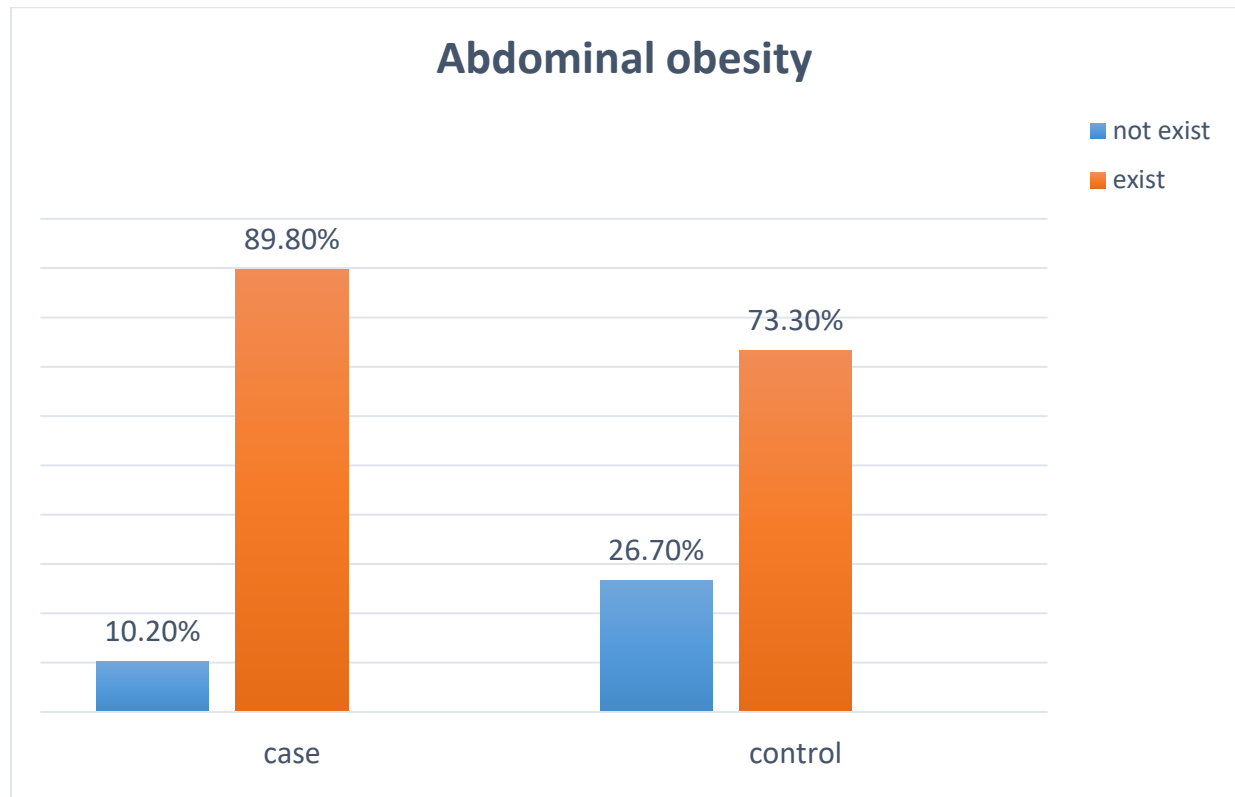
وهذا ما هو موضح في الجدولين والمخطط.

جدول 11 توزع البدانة الحشوية عند كل من مجموعتي الحالات والشواهد

abdominal.obesity * Osteoarthritis.state * Sex Crosstabulation				
		Abdominal obesity		Total
		not exist	exist	
Control	Count	47	129	176
	% within Knee Osteoarthritis	26.7%	73.3%	100.0%
Case	Count	9	79	88
	% within Knee Osteoarthritis	10.2%	89.8%	100.0%

جدول 12 علاقة الداء التنكسي بالركبة مع البدانة الحشوية

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9.531 ^a	1	0.002		
Continuity Correction ^b	8.570	1	0.003		
Likelihood Ratio	10.493	1	0.001		
Fisher's Exact Test				0.002	0.001
Linear-by-Linear Association	9.494	1	0.002		
N of Valid Cases	264				



مخطط 6 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع البدانة الحشوية

3.2.6 دراسة العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة وارتفاع الشحوم الثلاثية:

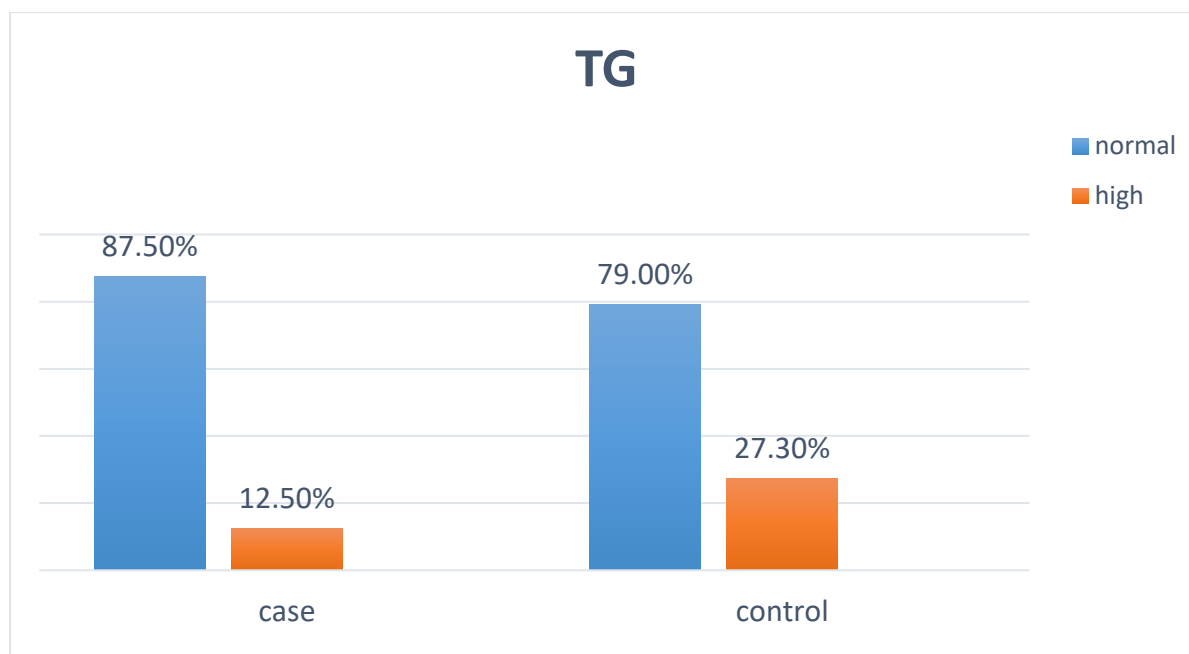
بتحليل بيانات ارتباط الداء التنكسي وارتفاع الشحوم الثلاثية بلغت نسبة المرضى الذين لديهم ارتفاع بالشحوم الثلاثية حوالي 12.5% في مجموعة الحالات و في مجموعة الشواهد 27.3%، ونلاحظ أن النسبة أكبر عند مجموعة الشواهد، وبتطبيق الاختبار الإحصائي كاي مربع كانت قيمة الدالة $P=0.007$ وهي قيمة أصغر من 5% المعتمدة للدلالة الإحصائية ومن ثم يوجد فرق مهم إحصائياً في توزيع ارتفاع الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الحالة والشاهد، وهذا ما هو موضح في الجدولين والمخطط.

جدول 13 توزيع ارتفاع الشحوم الثلاثية عند كل من مجموعتي الحالات والشواهد

TG * Osteoarthritis.state Crosstabulation				
		TG		Total
		normal	high	
Control	Count	128	48	176
	% within Knee Osteoarthritis	72.7%	27.3%	100.0%
Case	Count	77	11	88
	% within Knee Osteoarthritis	87.5%	12.5%	100.0%

جدول 14 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع ارتفاع الشحوم الثلاثية

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.378 ^a	1	0.007		
Continuity Correction ^b	6.551	1	0.010		
Likelihood Ratio	7.951	1	0.005		
Fisher's Exact Test				0.007	0.004
Linear-by-Linear Association	7.350	1	0.007		
N of Valid Cases	264				



مخطط 7 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع ارتفاع الشحوم الثلاثية

3.2.7 دراسة العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة وانخفاض البروتين الشحمي عالي الوزن الجزيئي HDL :

بتحليل بيانات ارتباط الداء التنكسي وانخفاض البروتين الشحمي عالي الوزن الجزيئي بلغت نسبة المرضى الذين لديهم انخفاض بالبروتين الشحمي عالي الوزن الجزيئي في مجموعة الحالات حوالي 18.2% وفي مجموعة الشواهد 37.5%، ونلاحظ أنها أعلى عند الشواهد، وبتطبيق الاختبار الاحصائي كاي مربع كانت قيمة الدالة $P=0.007$ و هي قيمة

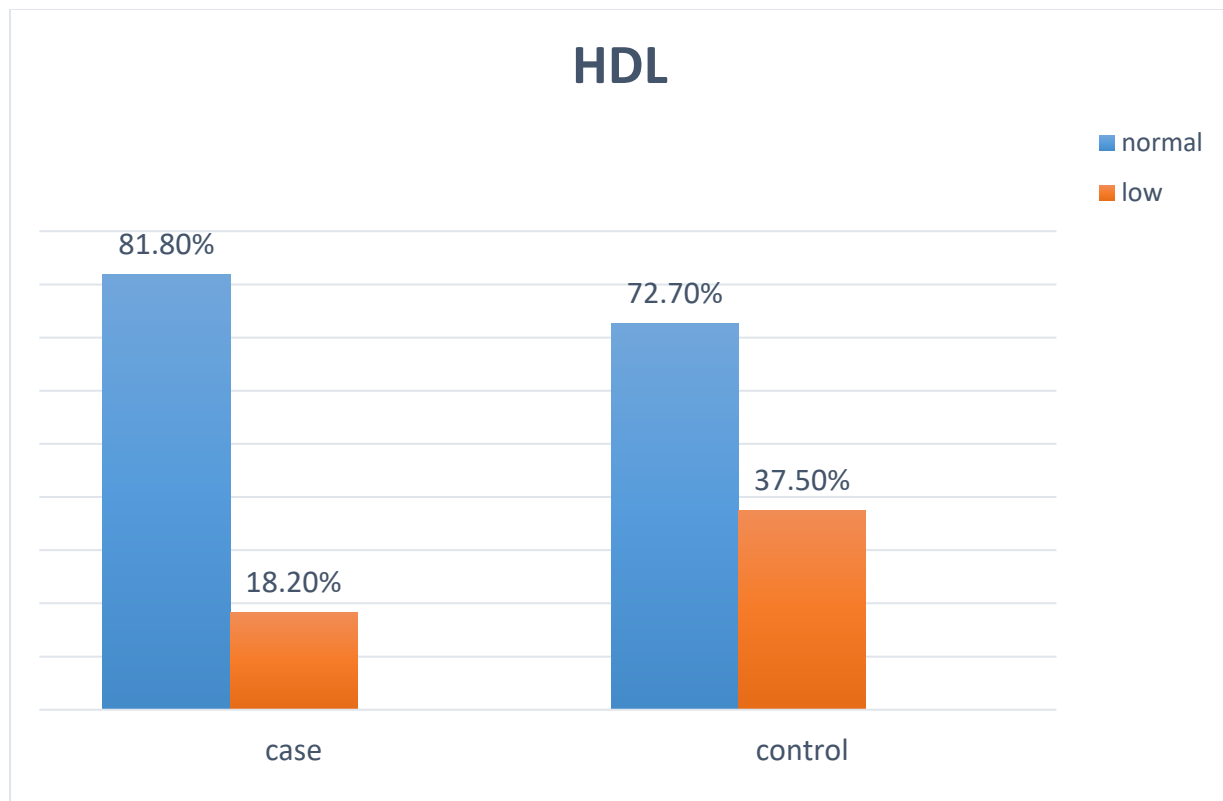
أصغر من 5% المعتمدة للدلالة الإحصائية ومن ثم يوجد فرق مهم إحصائياً في توزيع انخفاض الـ HDL بين مجموعتي الحالة والشاهد، وهذا ما هو موضح في الجدولين والمخطط الآتيين.

جدول 15 توزيع انخفاض الـ HDL عند كل من الحالات والشواهد

HDL * Osteoarthritis.state Crosstabulation				
		HDL		Total
		normal	Low	
Control	Count	110	66	176
	% within Knee Osteoarthritis	62.5%	37.5%	100.0%
Case	Count	72	16	88
	% within Knee Osteoarthritis	81.8%	18.2%	100.0%

جدول 16 العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة وانخفاض الـ HDL

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	10.225 ^a	1	0.001		
Continuity Correction ^b	9.342	1	0.002		
Likelihood Ratio	10.822	1	0.001		
Fisher's Exact Test				0.002	0.001
Linear-by-Linear Association	10.186	1	0.001		
N of Valid Cases	264				



مخطط 8 العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة وانخفاض الـ HDL

3.2.8 دراسة العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة وارتفاع السكر الصيامي:

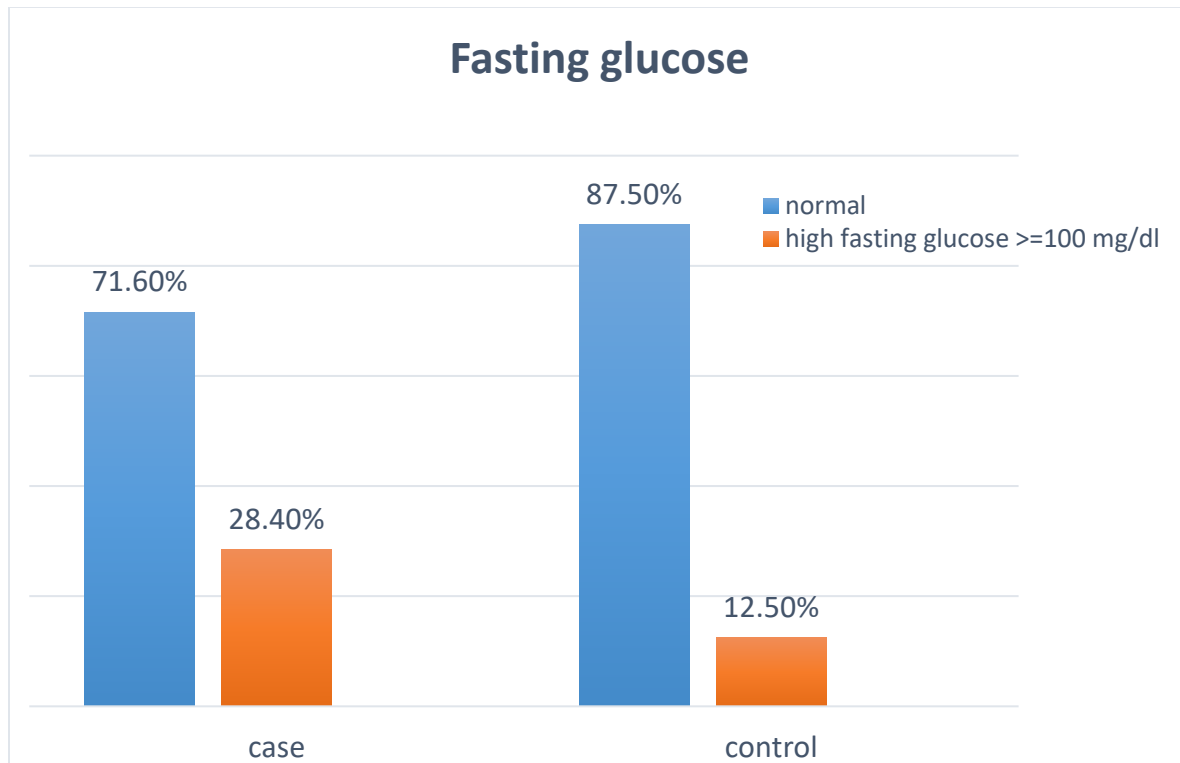
بتحليل بيانات ارتباط الداء التنكسي وارتفاع السكر الصيامي، كان لدى 28.4% من مجموعة الحالات ارتفاع سكر صيامي مقابل 12.5% من مجموعة الشواهد، وبتطبيق الاختبار الإحصائي كاي مربع كانت قيمة الدالة $P=0.001$ وهي قيمة أصغر من 5% المعتمدة للدلالة الإحصائية ومن ثم يوجد فرق مهم إحصائياً في معدل شيع ارتفاع السكر الصيامي بين مجموعتي الحالة والشاهد، وهذا ما هو موضح في الجدولين والمخطط الآتيين.

جدول 17 توزع ارتفاع السكر الصيامي عند مجموعتي الحالات والشواهد

fasting.glu.as.com.of.met * Osteoarthritis.state Crosstabulation				
		high fasting glucose ≥ 100 mg/dl		Total
		normal	high	
Control	Count	154	22	176
	% within Knee Osteoarthritis	87.5%	12.5%	100.0%
Case	Count	63	25	88
	% within Knee Osteoarthritis	71.6%	28.4%	100.0%

جدول 18 علاقة الداء التنكسي بالركبة مع ارتفاع السكر الصيامي

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	10.147 ^a	1	0.001		
Continuity Correction ^b	9.089	1	0.003		
Likelihood Ratio	9.656	1	0.002		
Fisher's Exact Test				0.002	0.002
Linear-by-Linear Association	10.108	1	0.001		
N of Valid Cases	264				



مخطط 9 علاقة الداء التنكسي بالركبة مع ارتفاع السكر الصيامي

3.2.9 دراسة العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة وارتفاع الضغط الشرياني:

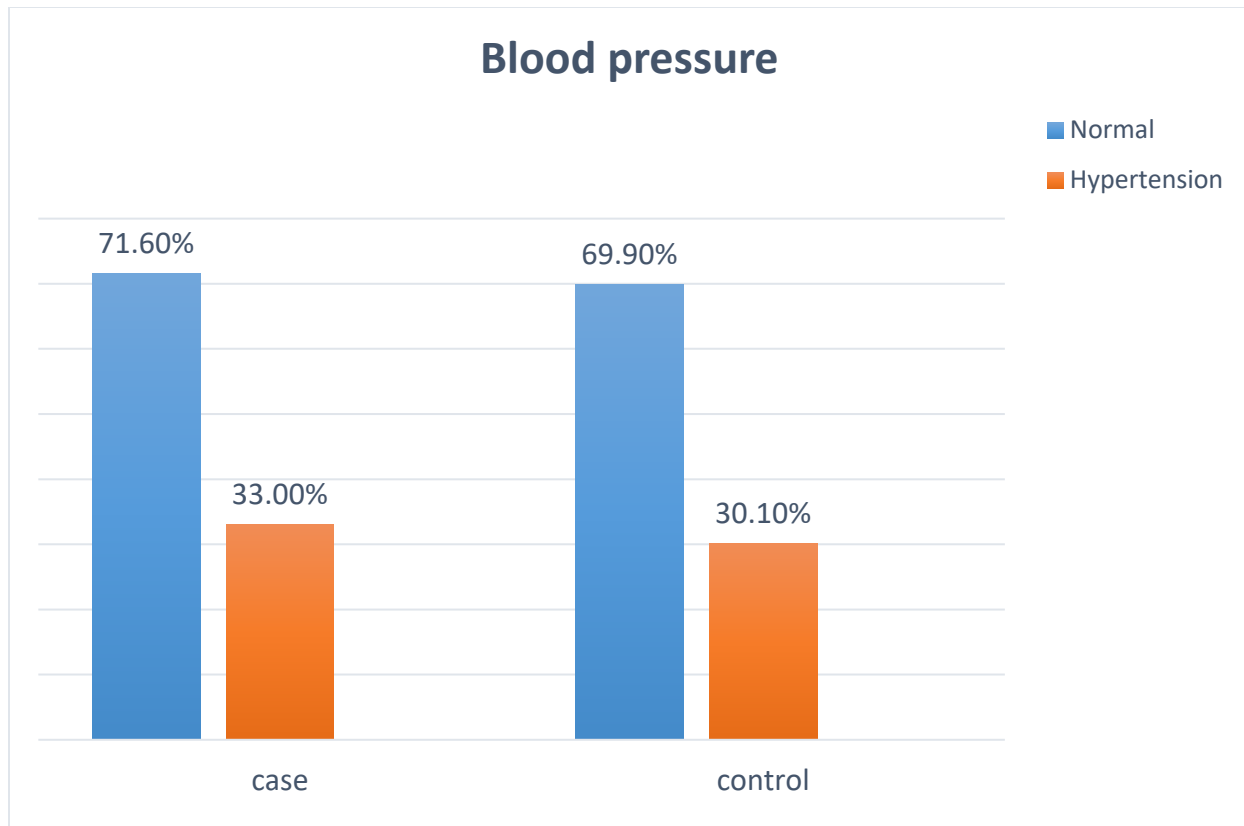
بتحليل بيانات ارتباط الداء التنكسي وارتفاع الضغط الشرياني وجدنا أن حوالي ثلث المرضى في مجموعتي الحالات والشواهد لديهم ارتفاع في الضغط الشرياني، وبتطبيق الاختبار الإحصائي كاي مربع كانت قيمة الدالة $P=0.638$ و هي قيمة أكبر من 5% المعتمدة للدلالة الإحصائية، ومن ثم لا يوجد فرق مهم إحصائياً في معدل شيوع الداء التنكسي تبعاً لارتفاع الضغط الشرياني بين مجموعتي الحالة والشاهد، وهذا ما هو موضح في الجدولين والمخطط الآتيين.

جدول 19 توزع ارتفاع التوتر الشرياني عند مجموعتي الحالات والشواهد

Blood.pressure * Osteoarthritis.state Crosstabulation				
		Blood pressure		Total
		Normal	Hypertension	
Control	Count	123	53	176
	% within Knee Osteoarthritis	69.9%	30.1%	100.0%
Case	Count	59	29	88
	% within Knee Osteoarthritis	67.0%	33.0%	100.0%

جدول 20 علاقة ارتفاع التوتر الشرياني بالداء التنكسي في الركبة

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.221 ^a	1	0.638		
Continuity Correction ^b	0.108	1	0.742		
Likelihood Ratio	0.220	1	0.639		
Fisher's Exact Test				0.673	0.369
Linear-by-Linear Association	0.220	1	0.639		
N of Valid Cases	264				



مخطط 10 علاقة الداء التنكسي في الركبة بارتفاع التوتر الشرياني

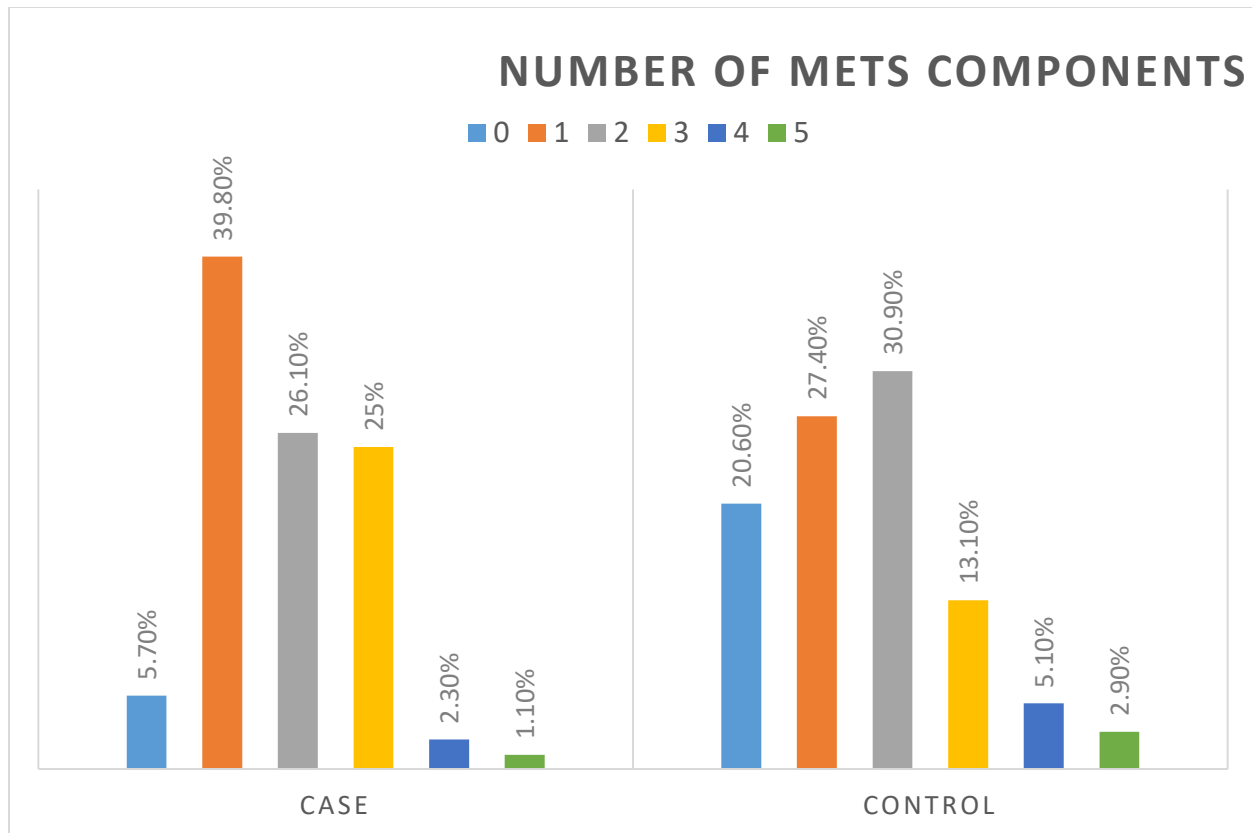
3.2.10 دراسة العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة وعدد مشعرات المتلازمة الاستقلابية:

بدراسة العلاقة بين الداء التنكسي في الركبة وعدد مكونات المتلازمة الاستقلابية وجدنا أولاً أن نسبة قليلة من المرضى في مجموعة الحالات لم يحققوا أي معيار من معايير المتلازمة الاستقلابية 5.7%، في حين كانت النسبة أعلى 20% في مجموعة الشواهد، ونجد أن نسبة المرضى المحققين لمعيار واحد من معايير المتلازمة في مجموعة الحالات بلغت حوالي الـ 40% وهي أعلى من النسبة عند المرضى في مجموعة الشواهد 27%، كما نجد فرقاً واضحاً بين المجموعتين بما يخص تحقيق 3 عوامل من عوامل المتلازمة الاستقلابية بتفوق مجموعة الحالات بنسبة 25% مقابل 13% في مجموعة الشواهد، وفيما يخص تحقيق 4 أو 5 عوامل نجد نسباً متقاربة نوعاً ما بين المجموعتين، وتفوقت مجموعة الشواهد بتحقيق عاملين فقط من عوامل المتلازمة بنسبة 31% مقابل 26% في مجموعة الحالات، ولمعرفة أهمية هذه

الفروقات طُبِّق الاختبار الإحصائي Univariate ANOVA تبيّن وجود فرق مهم إحصائياً بين الحالة والشاهد فيما يتعلق بتكرار عدد عناصر المتلازمة الاستقلابية، وبإجراء الاختبار البعدي LSD تبيّن أن منبع الاختلاف هو تحقيق 3 عوامل على نحوٍ رئيسي؛ أي تحقيق تعريف المتلازمة الاستقلابية بقيمة $P < .0001$ ، كما وجدنا أن اختلاف عدد المرضى المحققين لعامل واحد فقط مهم أيضاً بين مرضى الداء التنكسي في الركبة والأصحاء، حيث كانت قيمة الدالة $P = .001$. هذا ما هو موضح في المخطط والجداول الآتية.

جدول 21 عدد مشعرات المتلازمة الاستقلابية عند مجموعتي الحالات والشواهد

Number.of.Mets.components * Osteoarthritis.state Crosstabulation								
		Number of Mets components						Total
		0	1	2	3	4	5	
Control	Count	36	48	54	23	9	5	175
	% within Knee Osteoarthritis	20.6%	27.4%	30.9%	13.1%	5.1%	2.9%	100.0%
Case	Count	5	35	23	22	2	1	88
	% within Knee Osteoarthritis	5.7%	39.8%	26.1%	25.0%	2.3%	1.1%	100.0%



مخطط 11 عدد مشعرات المتلازمة الاستقلابية عند مجموعتي الحالات والشواهد

Univariate Analysis of Variance

جدول 22 علاقة الداء التنكسي بالركبة مع عدد مشعرات المتلازمة الاستقلابية

Tests of Between-Subjects Effects					
Dependent Variable:	Knee Osteoarthritis				
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	4.080 ^a	5	0.816	3.850	0.002
Intercept	8.570	1	8.570	40.431	<0.0001
Number of Mets components	4.080	5	0.816	3.850	0.002
Error	54.475	257	0.212		
Total	88.000	263			
Corrected Total	58.555	262			

جدول 23 الاختبار البعدي LSD

Multiple Comparisons						
Dependent Variable:	Knee Osteoarthritis					
LSD						
(I) Number of Mets components		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	-.30*	0.088	0.001	-0.47	-0.13
	2	-.18*	0.089	0.048	-0.35	0.00
	3	-.37*	0.099	<0.0001	-0.56	-0.17
	4	-0.06	0.156	0.702	-0.37	0.25
	5	-0.04	0.201	0.824	-0.44	0.35
1	0	.30*	0.088	0.001	0.13	0.47
	2	0.12	0.073	0.093	-0.02	0.27
	3	-0.07	0.085	0.431	-0.24	0.10
	4	0.24	0.148	0.106	-0.05	0.53
	5	0.26	0.195	0.191	-0.13	0.64

2	0	.18*	0.089	0.048	0.00	0.35
	1	-0.12	0.073	0.093	-0.27	0.02
	3	-.19*	0.086	0.029	-0.36	-0.02
	4	0.12	0.148	0.432	-0.18	0.41
	5	0.13	0.195	0.499	-0.25	0.52
3	0	.37*	0.099	<0.0001	0.17	0.56
	1	0.07	0.085	0.431	-0.10	0.24
	2	.19*	0.086	0.029	0.02	0.36
	4	.31*	0.155	0.048	0.00	0.61
	5	0.32	0.200	0.109	-0.07	0.72
4	0	0.06	0.156	0.702	-0.25	0.37
	1	-0.24	0.148	0.106	-0.53	0.05
	2	-0.12	0.148	0.432	-0.41	0.18
	3	-.31*	0.155	0.048	-0.61	0.00
	5	0.02	0.234	0.948	-0.44	0.48
5	0	0.04	0.201	0.824	-0.35	0.44
	1	-0.26	0.195	0.191	-0.64	0.13
	2	-0.13	0.195	0.499	-0.52	0.25
	3	-0.32	0.200	0.109	-0.72	0.07
	4	-0.02	0.234	0.948	-0.48	0.44

ملخص نتائج الدراسة التحليلية:

يلخص الجدول الآتي انتشار المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها عند مجموعتي الحالات والشواهد وأهمية ترافق الداء

التتكسي في الركبة مع هذه المكونات.

جدول 24 علاقة الداء التنكسي في الركبة مع المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها

Parameter		Without KOA Control group (n=92)	With KOA Case group (n=88)	P- value
		Number (%)	Number (%)	
Sex	Male	33 (18.8%)	16 (18.2%)	.911
	Female	143 (81.3%)	72 (81.8%)	
Blood Pressure	Normal	123 (69.9%)	59 (67.0%)	.638
	Hypertension	53 (30.1%)	29 (33.0%)	
Abdominal Obesity	No	47 (26.7%)	9 (10.2%)	.002
	Yes	129 (73.3%)	79 (89.8%)	
TG	normal	128 (72.7%)	77 (87.5%)	.007
	high	48 (27.3%)	11 (12.5%)	
HDL	normal	110 (62.5%)	72 (81.8%)	.001
	Low	66 (37.5%)	16 (18.2%)	
Fasting Glucose	normal	154 (87.5%)	63 (71.6%)	.001
	high	22 (12.5%)	25 (28.4%)	
Metabolic Syndrome (≥3 Components)	Not Exist	139 (79.0%)	63 (71.6%)	.035
	Exist	37 (21.0%)	25 (28.4%)	
Number Of Metabolic Syndrome Components	0	36 (20.6%)	5 (5.7%)	.002
	1	48 (27.4%)	35 (39.8%)	
	2	54 (30.9%)	23 (26.1%)	
	3	23 (13.1%)	22 (25.0%)	
	4	9 (5.1%)	2 (2.3%)	
	5	5 (2.9%)	1 (1.1%)	

3.2.11 توزيع المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها في مجموعة الحالات:

يوضح الجدول الآتي انتشار المتلازمة الاستقلابية ومعاييرها عند المصابين بالداء التنكسي في الركبة، ونجد أن 28.4% لديهم متلازمة استقلابية، وحوالي الـ 90% لديهم بدانة جذعية، وحوالي الثلث لديهم ارتفاع توتر شرياني، وحوالي الثلث أيضاً لديهم ارتفاع سكر صباحي، وكان لدى 12.5% ارتفاع شحوم ثلاثية، و18% منهم لديهم انخفاض بالـ HDL.

جدول 25 توزيع المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها في مجموعة الحالات

Knee Osteoarthritis		
Age (Mean)	Total 54.72 ±15	
	Male 42.38	
	Female 57.46	
Parameter	Not Exist Number (%)	Exist Number (%)
Metabolic Syndrome	63 (71.6%)	25 (28.4%)
Abdominal Obesity	9 (10.2%)	79 (89.8%)
High TG	77 (87.5%)	11 (12.5%)
Low HDL	72 (82%)	16 (18%)
High Fasting Glucose	63 (71.6%)	25 (28.4%)
Hypertension	59 (67%)	29 (33%)

3.3 الفصل الثالث: المقارنة مع دراسات عالمية والمناقشة والخلاصة

3.3.1 مقارنة مع دراسات عالمية:

سنقارن دراستنا مع 3 دراسات هي:

1. تحليل تلوي أجراه (Wang et al.) [145] عام 2016 تضمن تحليل (8) أبحاث، أظهر ارتباطاً وثيقاً بين المتلازمة الاستقلابية و الداء التنكسي في الركبة.
2. تحليل تلوي أجراه (Nie et al.) [146] عام 2020 تضمن تحليل (5) أبحاث أظهر انحيازاً جنسياً لتأثير المتلازمة الاستقلابية على الداء التنكسي في الركبة.
3. دراسة حشدية أجراها (Jingbo Niu et al) [169] في المملكة المتحدة عام 2017 أظهرت عدم ارتباط المتلازمة الاستقلابية و الداء التنكسي في الركبة.

جدول 26 مقارنة نتائج الدراسة الحالية مع نتائج بعض الدراسات العالمية

المشعر	Wang et al.	Nie et al.	Jingbo Niu et al.	دراستنا
مكان الدراسة	PRC	PRC	UK	SAR
سنة الدراسة	2016	2020	2017	2023
نوع الدراسة	تحليل تلوي لـ 8 دراسات	تحليل تلوي لـ 5 دراسات	حشدية	مقطعية مستعرضة حالة شاهد
عدد المرضى	3202 مريض	94965 in 14 years follow up	991 مريض متابعة لـ 10 سنوات	88 مريض 176 شاهد
العمر	تراوح الوسطي بين الـ 58 للـ 67	تراوح الوسطي بين الـ 49 للـ 65	54.2	54.72
نسبة المتلازمة الاستقلابية		20 %	24.6%	28.4%
ارتباط المتلازمة الاستقلابية والداء التنكسي في الركبة	ترافقت المتلازمة الاستقلابية مع الداء التنكسي في الركبة OR 2.24 CI 95% [1.38-3.64]	ترافقت المتلازمة الاستقلابية بالداء التنكسي في الركبة عند الإناث وليس الذكور women (RR = 1.23، CI 95% : 1.03-1.47، p = 0.02) ، men (RR = 0.90، 95% CI: 0.70-1.14، p = 0.37)	لم تتوافق المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها مع الداء التنكسي في الركبة عند الجنسين women (RR = 0.8، CI 95% : 0.5-1.4) ، men (RR = 1.4 CI: 0.80-2.5)	ترافقت المتلازمة الاستقلابية مع الداء التنكسي في الركبة عند الإناث وليس الذكور women (p = 0.03) ، men (p = 0.25)

3.3.2 المناقشة:

أُجريت هذه الدراسة بأخذ عينة الحالات من المرضى المراجعين بشكوى ألم ركبة ميكانيكي، وتم عدّهم مصابين بداء تنكسي شعاعي في الركبة بالاعتماد على مقياس كيلغرن ولورنس الذي يُعدُّ الأسهل والأكثر استخداماً [73].

لاحظنا رجحان الإناث بالدراسة، وهذا يتفق مع الإحصائيات العالمية للداء التنكسي في الركبة [25]. بلغ متوسط عمر الإناث في مجموعة الحالات (57.46) ومتوسط عمر الذكور (42.38) بفارق مهم؛ فكما هو معروف فإن معدل انتشار الداء التنكسي لدى النساء يزداد على نحو ملحوظ بعد عمر الخمسين لا سيما في الركبة [25]، وقد يفسر ذلك بنقص الأستروجين التالي لانقطاع الطمث عند النساء بعد سن الخمسين [27]، حيث وجد أن للأستروجين دوراً واقعياً

من حدوث تنكس الركبة الشعاعي، وأن استخدام الأستروجين يقلل من خطورة حدوث الداء التنكسي في الركبة بنسبة 60% [28]، كما يمكن أن تفسر هذه الفروقات العمرية في انتشار الداء التنكسي بالركبة بين الذكور والإناث باختلاف آلية حدوث المرض بين الجنسين، إذ لاتزال الدراسات تبحث عن توصيف دقيق لهذه الاختلافات [170].

لطالما عُدَّ الداء التنكسي النتيجة النهائية لكل ما يؤدي إلى زيادة الحمل على مفصل الركبة، لكن حديثاً تزايدت الأدلة التي تدعم ترافق المتلازمة الاستقلابية بجميع عناصرها (البدانة الحشوية، وارتفاع التوتر الشرياني، وانخفاض الـHDL، وارتفاع الـTG، وارتفاع السكر الصيامي) مع التنكس في الركبة [145, 171]، وفُسِّرَ هذا الترافق بكثير من الآليات [11, 172]، لكن من جهة أخرى هناك دراسات أخرى في الأدب الطبي لا تدعم هذه النظرية [169, 173]، دراستنا هذه دعمت فكرة الترافق بين المتلازمة الاستقلابية والداء التنكسي في الركبة؛ فقد كانت نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية أعلى عند مرضى تنكس الركبة (28.4%) منها عند الأصحاء (21%) وبالدراسة التحليلية وجدنا ترافقاً مهماً إحصائياً بينهما بما يتفق مع دراسات أخرى [145].

دراستنا أظهرت فرقاً مهماً إحصائياً في متوسط محيط الخصر بين مجموعتي الحالة والشاهد، وهذا ينطبق على متوسط قيم السكر الصباحي والشحوم الثلاثية والوزن والطول ومشعر كتلة الجسم؛ فقد تبين أن الفروقات بمتوسطات هذه القيم جميعها ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين، في حين لم نجد أهمية إحصائية للفرق بين متوسط الـHDL بين المجموعتين، وهذا يتوافق مع دراسات أخرى. [174]

كانت نسبة البدانة الحشوية لدى مرضى الداء التنكسي في الركبة (90%) في حين كانت النسبة (73.3%) عند مجموعة الشواهد، وهي نسبة أعلى على نحو ملحوظ عند المرضى؛ تفسير هذا الاختلاف أن زيادة الوزن تزيد الحمل الميكانيكي على المفاصل الحاملة لثقل الجسم وهي مفاصل الركبة والورك، وأن كل زيادة بمعدل كيلو غرام واحد من وزن الجسم تعادل 6 كيلو غرام حمل إضافي على كل من الركبتين، يضاف إلى ذلك فإن البدانة تقلل من القدرة على أداء النشاط الفيزيائي عند الفرد وهذا ما يسهم بزيادة الوزن، ومن ثم الدخول في حلقة معيبة تنتهي بحدوث الداء التنكسي،

ولاسيما عندما تكون البدانة جذعية و/ أو مترافقة مع داء سكري نمط ثاني [147]، وبالدراصة الإحصائية وجدنا فرقاً مهماً إحصائياً بحدوث الداء التنكسي في الركبة تبعاً للبدانة الجذعية بما يتفق مع دراسات أخرى [175].

يشارك ارتفاع سكر الدم ومقاومة الأنسولين بوصفهما جزءاً من المتلازمة الاستقلابية مشاركة مهمة في حدوث الداء التنكسي [176]، وهذا يتفق مع دراستنا، إذ يسهم ارتفاع سكر الدم بتحريض العملية الالتهابية والتدرك الغضروفي عبر زيادة المنتجات الأوكسيجينية والوسائط الالتهابية والنواتج النهائية لعملية الاستقلاب الجلوكوزي، كما أن مقاومة الأنسولين تُسهم في تطور المناقير العظمية والتصلب تحت الغضروفي [147]، وفي دراستنا جرى إثبات وجود ارتباط بين ارتفاع رقم السكر الصيامي والداء التنكسي في الركبة، فقد وجدنا فرقاً مهماً إحصائياً بنسبة ارتفاع السكر بين مجموعتي المرضى والأصحاء، وكان الانتشار أعلى في مجموعة المرضى (28.4%) من مجموعة الأصحاء (12.5%).

بما يخص باقي مكونات المتلازمة الاستقلابية كانت نسبة ارتفاع الضغط الشرياني حوالي الثلث (30%) عند كل من مجموعتي الحالات والشواهد، وهي نسب مقاربة للاحصائيات العالمية [177]، بالدراصة التحليلية لم نجد فرقاً مهماً إحصائياً في معدل شيوع الداء التنكسي في الركبة تبعاً لارتفاع الضغط الشرياني بما يتوافق مع دراسات أخرى [175]، [178].

كانت نسبة ارتفاع الشحوم الثلاثية (12%) في مجموعة المرضى، و(27%) في مجموعة الشاهد بفرق مهم إحصائياً، وهو ما يختلف مع بعض الدراسات [179]، ويمكن تفسير ذلك بوجود عدد مرضى أكبر في مجموعة الشاهد مقارنة بمجموعة المرضى. كانت نسبة انخفاض ال HDL (18%) في مجموعة المرضى و(37%) في مجموعة الشاهد، وهذا الفرق مهم إحصائياً على نحوٍ مخالف لبعض الدراسات [180]، ويمكن تفسير ذلك أيضاً بوجود عدد مرضى أكبر في مجموعة الشاهد مقارنة بمجموعة الحالات.

بلغت نسبة المتلازمة الاستقلابية عند الذكور المصابين بتكس الركبة (6.3%)، وفي مجموعة الشواهد بلغت النسبة (18%)، وبإجراء الدراسة التحليلية على عينة الذكور لم نجد فرقاً مهماً إحصائياً في معدل شيوع الداء التنكسي في الركبة تبعاً للمتلازمة الاستقلابية عند الذكور، وهذا يتوافق مع كثير من الدراسات [181] [146] [165].

عند الإناث بلغت نسبة المتلازمة الاستقلابية في مجموعة الحالات (33.3%) مقابل (21.7%) عند الشواهد، وبإجراء الدراسة التحليلية على عينة الإناث تبين وجود فرق مهم إحصائياً في معدل شيوع الداء التنكسي في الركبة تبعاً للمتلازمة الاستقلابية عند الإناث، بما يتوافق مع كثير من الدراسات الأخرى [181] [146] [165].

وبما يخص عدد عناصر المتلازمة الاستقلابية تبين وجود فرق مهم إحصائياً بين الحالة والشاهد فيما يتعلق بتكرار عدد عناصر المتلازمة الاستقلابية وهذا يتوافق مع دراسات أخرى [182]، وتبين أن منبع هذا الاختلاف هو تحقيق 3 عوامل على نحو رئيسي؛ أي تحقيق تعريف المتلازمة الاستقلابية بقيمة $P < 0.0001$ ، وهو ما يدعم نتيجتنا بترافق الداء التنكسي في الركبة مع المتلازمة الاستقلابية.

3.3.3 الخلاصة:

الخلاصة، إن العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية والداء التنكسي في الركبة علاقة معقدة ومتعددة العوامل، تشمل آليات التهابية وميكانيكية عدة، حالياً لدينا أدلة كثيرة تدعم ترافق هذين الاضطرابين؛ لذلك من المهم لجميع العاملين في الرعاية الصحية إدراك احتمالية هذا الارتباط.

4 المراجع:

1. West, S., *Rheumatology secrets*. 2019: Elsevier Health Sciences.
2. O'brien, P., et al., *Tackling the burden of osteoarthritis as a health care opportunity in Indigenous Communities—A call to action*. 2020, MDPI. p. 2393.
3. Bitew, Z.W., et al., *Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis*. *Diabetology & metabolic syndrome*, 2020. **12**(1): p. 1-23.

- .4 Iseki, K., et al., *Impact of metabolic syndrome on the mortality rate among participants in a specific health check and guidance program in Japan*. Internal Medicine, 2020. **59**(21): p. 2671-2678.
- .5 Thijssen, E., A. Van Caam, and P.M. Van Der Kraan, *Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis*. Rheumatology, 2015. **54**(4): p. 588-600.
- .6 Mirhafez, S., et al., *Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in patients with metabolic syndrome: evidence-based study with 7284 subjects*. European journal of clinical nutrition, 2016. **70**(11): p. 1298-1304.
- .7 Laavola, M., et al., *IL-6 in osteoarthritis: effects of pine stilbenoids*. Molecules, 2018. **24**(1): p. 109.
- .8 Wojdasiewicz, P., Ł.A. Poniatowski, and D. Szukiewicz, *The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis*. Mediators of inflammation, 2014. **2014**.
- .9 Tchetina, E.V., G.A. Markova, and E.P. Sharapova, *Insulin resistance in osteoarthritis: similar mechanisms to type 2 diabetes mellitus*. Journal of nutrition and metabolism, 2020. **2020**.
- .10 Hussain, S.M., et al., *Vascular pathology and osteoarthritis: a systematic review*. The Journal of Rheumatology, 2020. **47**(5): p. 748-760.
- .11 Courties, A., et al., *Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis*. Osteoarthritis and cartilage, 2015. **23**(11): p. 1955-1965.
- .12 Scanzello, C.R. and S.R. Goldring, *The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis*. Bone, 2012. **51**(2): p. 249-257.
- .13 Kellgren, J.H. and J. Lawrence, *Radiological assessment of osteo-arthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 1957. **16**(4): p. 494.
- .14 Firestein, G.S., et al., *Firestein & Kelley's textbook of rheumatology*. 2020: Elsevier Health Sciences.
- .15 Brosseau, L., et al., *The Ottawa panel clinical practice guidelines for the management of knee osteoarthritis. Part two: strengthening exercise programs*. Clinical rehabilitation, 2017. **31**(5): p. 596-611.
- .16 Nasser, Y., et al., *Discriminative Regularized Auto-Encoder for early detection of knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative*. IEEE transactions on medical imaging, 2020. **39**(9): p. 2976-2984.
- .17 Suzuki, Y., et al., *Home exercise therapy to improve muscle strength and joint flexibility effectively treats pre-radiographic knee OA in community-dwelling elderly: a randomized controlled trial*. Clinical Rheumatology, 2019. **38**(1): p. 133-141.
- .18 Elbadawy, M.A., *Effectiveness of periosteal stimulation therapy and home exercise program in the rehabilitation of patients with advanced knee osteoarthritis*. The Clinical journal of pain, 2017. **33**(3): p. 254-263.
- .19 Aoki, O., et al., *Home stretching exercise is effective for improving knee range of motion and gait in patients with knee osteoarthritis*. Journal of Physical Therapy Science, 20 : (2)21 .09p. 113-119.
- .20 Allen, K., L. Thoma, and Y. Golightly, *Epidemiology of osteoarthritis*. Osteoarthritis and Cartilage, 2022. **30**(2): p. 184-195.
- .21 Losina, E., et al., *Lifetime risk and age at diagnosis of symptomatic knee osteoarthritis in the US*. Arthritis care & research, 2013. **65**(5): p. 703-711.
- .22 Murphy, L., et al., *Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis*. Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2008. **59**(9): p. 1207-1213.

- .23 Oliveria ,S.A., et al., *Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1995. **38**(8): p. 1134-1141.
- .24 Wluka, A.E., F.M. Cicuttini, and T.D. Spector, *Menopause, oestrogens and arthritis*. Maturitas, 2000. **35**(3): p. 183-199.
- .25 Dillon, C.F., et al., *Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94*. The Journal of rheumatology, 2006. **33**(11): p. 2271-2279.
- .26 Nevitt, M.C., et al., *Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women*. Archives of internal medicine, 1996. **156** :(18)p. 2073-2080.
- .27 Hannan, M.T., et al., *Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1990. **33**(4): p. 525-532.
- .28 Martin, J.A. and J.A. Buckwalter ,*Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis*. Biogerontology, 2002. **3**(5): p. 257-264.
- .29 Zhang, Y. and J.M. Jordan, *Epidemiology of osteoarthritis*. Clinics in geriatric medicine, 2010. **26**(3): p. 355-369.
- .30 Robertson, C., et al ,*Characterization of pro-apoptotic and matrix-degradative gene expression following induction of osteoarthritis in mature and aged rabbits*. Osteoarthritis and cartilage, 2006. **14**(5): p. 471-476.
- .31 Robertson, C., et al., *Characterization of mature vs aged rabbit articular cartilage: analysis of cell density, apoptosis-related gene expression and mechanisms controlling chondrocyte apoptosis*. Osteoarthritis and Cartilage, 2004. **12**(11): p. 917-923.
- .32 Vina, E.R. and C.K. Kwoh, *Epidemiology of osteoarthritis: literature update*. Current opinion in rheumatology, 2018. **30**(2): p. 160.
- .33 Fang, T., et al., *Molecular mechanisms of mechanical load-induced osteoarthritis*. International Orthopaedics, 2021. **45**(5): p. 1125-1136.
- .34 Conaghan, P., *Update on osteoarthritis part 1: current concepts and the relation to exercise*. British journal of sports medicine, 2002. **36**(5): p. 330-333.
- .35 Lieberthal, J., N. Sambamurthy, and C.R. Scanzello, *Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis*. Osteoarthritis and cartilage, 2015. **23**(11): p. 1825-1834.
- .36 Thelin, N., S. Holmberg, and A. Thelin, *Knee injuries account for the sports-related increased risk of knee osteoarthritis*. Scandinavian journal of medicine & science in sports, 2006. **16**(5): p. 329-333.
- .37 Vaishya, R., et al., *Does vitamin D deficiency influence the incidence and progression of knee osteoarthritis?—A literature review*. Journal of clinical orthopaedics and trauma, 2019. **10**(1): p. 9-15.
- .38 Perry, T.A., et al., *Effect of Vitamin D supplementation on synovial tissue volume and subchondral bone marrow lesion volume in symptomatic knee osteoarthritis*. BMC musculoskeletal disorders, 2019. **20**(1): p. 1-7.
- .39 McAlindon, T., et al., *Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial*. Jama, 2013. **309**(2): p. 155-162.
- .40 Jin, X., et al., *Effect of vitamin D supplementation on tibial cartilage volume and knee pain among patients with symptomatic knee osteoarthritis: a randomized clinical trial*. Jama, 2016. **315**(10): p. 1005-1013.

- .41 Zheng, S., et al., *Maintaining vitamin D sufficiency is associated with improved structural and symptomatic outcomes in knee osteoarthritis*. The American Journal of Medicine, 2017. **130**(10): p. 1211-1218.
- .42 Joseph, G.B., et al., *Associations between vitamins C and D intake and cartilage composition and knee joint morphology over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative*. Arthritis care & research, 2020 :**(9)**72 .p. 1239-1247.
- .43 Zheng, S., et al., *Effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms in patients with knee osteoarthritis*. Journal of the American Medical Directors Association, 2019. **20**(12): p. 1634-1640. e1.
- .44 Allen, K.D. and Y.M .Golightly, *Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence*. Current opinion in rheumatology, 2015. **27**(3): p. 276.
- .45 Wang, J., et al., *Association between statin use and incidence or progression of osteoarthritis: meta-analysis of observational studies*. Osteoarthritis and Cartilage, 2020. **28**(9): p. 1170-1179.
- .46 Wang, Y., et al., *Association between metformin use and disease progression in obese people with knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative—a prospective cohort study*. Arthritis research & therapy, 2019. **21**(1): p. 1-6.
- .47 Lee, D.-H., M. Steffes, and D.R. Jacobs Jr, *Positive associations of serum concentration of polychlorinated biphenyls or organochlorine pesticides with self-reported arthritis, especially rheumatoid type, in women*. Environmental Health Perspectives, 2007. **115**(6): p. 883-888.
- .48 Nelson, A.E., et al., *Whole blood lead levels are associated with radiographic and symptomatic knee osteoarthritis: a cross-sectional analysis in the Johnston County Osteoarthritis Project*. Arthritis research & therapy, 2011. **13**(2): p. 1-9.
- .49 Hall, M., et al., *How does hip osteoarthritis differ from knee osteoarthritis?* Osteoarthritis and cartilage, 2021.
- .50 Buckwalter, J.A., H.J. Mankin, and A.J. Grodzinsky, *Articular cartilage and osteoarthritis*. Instructional Course Lectures-American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2005. **54**: p. 465.
- .51 Lotz, M.K., et al., *Cartilage cell clusters*. Arthritis and rheumatism, 2010. **62**(8): p. 2206.
- .52 Van der Kraan, P., E.B. Davidson, and W .van Den Berg, *Bone morphogenetic proteins and articular cartilage: to serve and protect or a wolf in sheep clothing's?* Osteoarthritis and cartilage, 2010. **18**(6): p. 735-741.
- .53 Uchino, M., et al., *Growth factor expression in the osteophytes of the human femoral head in osteoarthritis*. Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007), 2000. **377**: p. 119-125.
- .54 Blaney Davidson, E., et al., *van 528 der Kraan PM. Resemblance of osteophytes in experimental osteoarthritis to transforming 529 growth factor beta-induced osteophytes: limited role of bone morphogenetic protein in early 530 osteoarthritic osteophyte formation*. Arthritis Rheum, 2007. **56**: p. 4065-4073.
- .55 Hunziker, E., T. Quinn, and H.-J. Häuselmann, *Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage*. Osteoarthritis and Cartilage, 2002. **10**(7): p. 564-572.
- .56 Kühn, K., et al., *Cell death in cartilage*. Osteoarthritis and Cartilage, 2004. **12**(1): p. 1-16.
- .57 Levine, B., N. Mizushima, and H.W. Virgin, *Autophagy in immunity and inflammation*. Nature, 2011. **469**(7330): p. 323-335.
- .58 Neogi, T., et al., *Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies*. Bmj, 2009. **339**.
- .59 Parmelee, P.A., C.A. Tighe, and N.D. Dautovich, *Sleep disturbance in osteoarthritis: linkages with pain, disability, and depressive symptoms*. Arthritis care & research, 2015. **67**(3): p. 358-365.
- .60 Keefe, F.J. and T.J. Somers, *Psychological approaches to understanding and treating arthritis pain* .Nature Reviews Rheumatology, 2010. **6**(4): p. 210-216.

- .61 French, H.P., K.M. Smart, and F. Doyle. *Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017. Elsevier.
- .62 Schiphof, D., et al., *Crepitus is a first indication of patellofemoral osteoarthritis (and not of tibiofemoral osteoarthritis)*. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014. **22**(5): p. 631-638.
- .63 Mallow, M. and L.N. Nazarian, *Greater trochanteric pain syndrome diagnosis and treatment*. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 2014. **25**(2): p. 279-289.
- .64 Sharma, L., et al., *Varus thrust and incident and progressive knee osteoarthritis*. *Arthritis & Rheumatology*, 2017. **69**(11): p. 2136-2143.
- .65 Øiestad, B., et al., *Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis*. *Osteoarthritis and cartilage*, 2015. **23**(2): p. 171-177.
- .66 Hinman, R.S., et al., *Is patellofemoral osteoarthritis common in middle-aged people with chronic patellofemoral pain?* 2014, Wiley Online Library.
- .67 Altman, R., et al., *The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1990. **33**(11): p. 1601-1610.
- .68 Altman, R., et al., *Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1986. **29**(8): p. 1039-1049.
- .69 Altman, R., et al., *The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal Of The American College Of Rheumatology*, 1991. **34**(5): p. 505-514.
- .70 Zhang, W., et al., *EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. **68** : (1)p. 8-17.
- .71 Zhang, W., et al., *EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010. **69**(3): p. 483-489.
- .72 Hunter, D., et al., *Definition of osteoarthritis on MRI: results of a Delphi exercise*. *Osteoarthritis and cartilage*, 2011. **19**(8): p. 963-969.
- .73 Kohn, M.D., A.A. Sassoon, and N.D. Fernando, *Classifications in brief: Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis*. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 2016. **474**(8): p. 1886-1893.
- .74 Schiphof, D., et al., *Impact of different descriptions of the Kellgren and Lawrence classification criteria on the diagnosis of knee osteoarthritis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011. **70**(8): p. 1422-1427.
- .75 Guermazi, A., et al., *Osteoarthritis: a review of strengths and weaknesses of different imaging options*. *Rheumatic Disease Clinics*, 2013. **39**(3): p. 567-591.
- .76 Kolasinski, S.L., et al., *2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee*. *Arthritis & Rheumatology*, 2020. **72**(2): p. 220-233.
- .77 Hostinar, C.E., et al., *Early-life socioeconomic disadvantage and metabolic health disparities*. *Psychosomatic medicine*, 2017. **79**(5): p. 514.
- .78 DeFronzo, R.A. and E .Ferrannini, *Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*. *Diabetes care*, 1991. **14**(3): p. 173-194.

- .79 Koh, K.K., S.H. Han, and M.J. Quon, *Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(11): p. 1978-1985.
- .80 Lindsay, R.S. and B.V. Howard, *Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome*. Current diabetes reports, 2004. **4**(1): p. 63-68.
- .81 Collins, K.H., et al., *Obesity, metabolic syndrome, and musculoskeletal disease: common inflammatory pathways suggest a central role for loss of muscle integrity*. Frontiers in physiology, 2018. **9**: p. 112.
- .82 Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement*. Circulation, 2005. **112**(17): p. 2735-2752.
- .83 Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-1645.
- .84 Meigs, J.B., *Metabolic syndrome and risk for type 2 diabetes*. Expert review of endocrinology & metabolism, 2006. **1**(1): p. 57-66.
- .85 Bloomgarden, Z.T., *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC*. Diabetes care, 2003. **26**(4): p. 1297-1303.
- .86 Swarup, S., et al., *Metabolic syndrome*, in StatPearls [internet]. 2021, StatPearls Publishing.
- .87 Park, Y.-W., et al., *The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Archives of internal medicine, 2003. **163**(4): p. 427-436.
- .88 Wilson, P.W., et al., *Clustering of metabolic factors and coronary heart disease*. Archives of internal medicine, 1999. **159**(10): p. 1104-1109.
- .89 Mokdad, A.H., et al., *The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998*. Jama, 1999. **282**(16): p. 1519-1522.
- .90 Ferreira, I., et al., *Development of fatness, fitness, and lifestyle from adolescence to the age of 36 years: determinants of the metabolic syndrome in young adults: the Amsterdam growth and health longitudinal study*. Archives of internal medicine, 2005. **165**(1): p. 42-48.
- .91 Meigs, J.B., et al., *Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(8): p. 2906-2912.
- .92 Gennuso, K.P., et al., *Dose–response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its components*. Diabetologia, 2015. **58**(3): p. 485-492.
- .93 Lamberti, J.S., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine*. American Journal of Psychiatry, 2006. **163**(7): p. 1273-1276.
- .94 LaMonte, M.J., et al., *Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women*. Circulation, 2005. **112**(4): p. 505-512.
- .95 Mills, G., et al., *Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes*. Diabetologia, 2004. **47**(4): p. 732-738.
- .96 Pankow, J.S., et al., *Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome*. Diabetes care, 2004. **27**(3): p. 775-780.

- .97 Ford, E.S., C. Li, and N. Sattar, *Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence*. Diabetes care, 2008. **31**(9): p. 1898-1904.
- .98 Hanson, R.L., et al., *Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes*. Diabetes, 2002. **51**(10): p. 3120-3127.
- .99 Wilson, P.W., et al., *Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus*. Circulation, 2005. **112**(20): p. 3066-3072.
- .100 Klein, B.E., R. Klein, and K.E. Lee, *Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam*. Diabetes care, 2002. **25**(10): p. 1790-1794.
- .101 Gami, A.S., et al., *Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. **49**(4): p. 403-414.
- .102 McLaughlin, T., et al., *Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity*. Archives of internal medicine, 2007. **167**(7): p. 642-648.
- .103 Hamaguchi, M., et al., *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease*. Annals of internal medicine, 2005. **143**(10): p. 722-728.
- .104 Kurella, M., J.C. Lo, and G.M. Chertow, *Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults*. Journal of the American Society of Nephrology, 2005. **16**(7): p. 2134-2140.
- .105 Zhang, L., et al. *Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2007. Elsevier.
- .106 Li, L., et al., *Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis*. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2017. **37**(8): p. 1036-1047.
- .107 Zhang, L., et al., *Relationship between obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and insulin resistance*. Zhonghua nei ke za zhi, 2006. **45**(3): p. 184-187.
- .108 Choi, H.K., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2007. **57**(1): p. 109-115.
- .109 Rosenzweig, J.L., et al., *Primary prevention of ASCVD and T2DM in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019. **104**(9): p. 3939-3985.
- .110 Arnett, D.K., et al., *2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Journal of the American College of Cardiology, 2019. **74**(10): p. 1376-1414.
- .111 Expert Panel on Detection, E., *Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III)*. Jama, 2001. **285**(19): p. 2486-2497.
- .112 Rosenzweig, J.L., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(10): p. 3671-3689.
- .113 Florez, H., et al., *Metabolic syndrome components and their response to lifestyle and metformin interventions are associated with differences in diabetes risk in persons with impaired glucose tolerance*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2014. **16**(4): p. 326-333.
- .114 Bassi, N., et al., *Lifestyle modification for metabolic syndrome: a systematic review*. The American journal of medicine, 2014. **127**(12): p. 1242. e1-1242. e10.

- .115 Lloyd-Jones, D.M., et al., *Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*. Circulation, 2007. **115**(8): p. 1004-1011.
- .116 Heymsfield, S.B., et al., *Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults*. Archives of Internal Medicine, 2000. **160**(9): p. 1321-1326.
- .117 Fahed, G., et al., *Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(2): p. 786.
- .118 Esposito, K ,et al., *Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial*. Jama, 2004. **292**(12): p. 1440-1446.
- .119 Weickert, M.O. and A.F. Pfeiffer, *Impact of dietary fiber consumption on insulin resistance and the prevention of type 2 diabetes*. The Journal of nutrition, 2018. **148**(1): p. 7-12.
- .120 Rochlani, Y., et al., *Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds*. Therapeutic advances in cardiovascular disease, 2017. **11**(8): p. 215-225.
- .121 Méndez-del Villar, M., et al., *Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion*. Metabolic syndrome and related disorders, 2014. **12**(10): p. 4501-97
- .122 Gillies, P.J., et al., *Regulation of inflammatory and lipid metabolism genes by eicosapentaenoic acid-rich oil [S]*. Journal of Lipid Research, 2012. **53**(8): p. 1679-1689.
- .123 Le Chatelier, E., et al., *Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers*. Nature, 2013. **500**(7464): p. 541-546.
- .124 Tenorio-Jiménez, C., et al., *Effects of probiotics on metabolic syndrome: A systematic review of randomized clinical trials*. Nutrients, 2020. **12**(1): p. 124.
- .125 Swift, D.L., et al., *Effects of aerobic training with and without weight loss on insulin sensitivity and lipids*. PLoS One, 2018. **13**(5): p. e0196637.
- .126 Thompson, P.D., et al., *Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)*. Circulation, 2003. **107**(24): p. 3109-31.16
- .127 Klein, S., et al., *Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(25): p. 2549-2557.
- .128 Nathan, D.M., et al., *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care*. Diabetes care, 2007. **30**(3): p. 753-759.
- .129 Association, A.D., 3. *Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes care, 2021. **44**(Supplement_1): p. S34-S39.
- .130 Knowler ,W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. 2002.
- .131 Goldberg, R.B., et al., *Non-traditional biomarkers and incident diabetes in the Diabetes Prevention Program: comparative effects of lifestyle and metformin interventions*. Diabetologia, 2019. **62**(1): p. 58-69.
- .132 Group, U.P.D.S., *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. The Lancet, 1998. **352**(9131): p. 854.865-
- .133 Ishii, M., et al., *Vildagliptin stimulates endothelial cell network formation and ischemia-induced revascularization via an endothelial nitric-oxide synthase-dependent mechanism*. Journal of Biological Chemistry, 2014. **289**(39): p. 27235-27245.

- .134 Prakash, S., et al., *Amelioration of diet-induced metabolic syndrome and fatty liver with sitagliptin via regulation of adipose tissue inflammation and hepatic Adiponectin/AMPK levels in mice*. Biochimie, 2020. **168**: p. 198-209.
- .135 Nauck, M.A., et al., *GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art*. Molecular metabolism, 2021. **46**: p. 101102.
- .136 Kuhar, M.B., *Update on managing hypercholesterolemia: the new NCEP guidelines*. AAOHN Journal, 2002. **50**(8): p. 360-364.
- .137 Ballantyne, C.M., et al., *Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S*. Circulation, 2001. **104**(25): p. 3046-3051.
- .138 Association, A.D., *10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. Diabetes care, 2019. **42**(Supplement_1): p. S103-S123.
- .139 Litwin, M. and Z. Kułaga, *Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension*. Pediatric Nephrology, 2021. **36** : (4)p. 825-837.
- .140 Cordero, P., J. Li, and J. Oben, *Bariatric surgery as a treatment for metabolic syndrome*. Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh, 2017. **47**(4): p. 364-368.
- .141 Mottillo, S., et al., *The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **56**(14): p. 1113-1132.
- .142 Esposito, K., et al., *Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes care, 2012. **35**(11 : (p. 2402-2411.
- .143 Gao, Y.-H., et al., *An update on the association between metabolic syndrome and osteoarthritis and on the potential role of leptin in osteoarthritis*. Cytokine, 2020. **129**: p. 155043.
- .144 Swain, S., et al., *Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies*. Arthritis care & research, 2020. **72**(7): p. 991-1000.
- .145 Wang, H., et al., *Metabolic syndrome increases the risk for knee osteoarthritis: a meta-analysis*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016. **2016**.
- .146 Nie, D., et al., *Metabolic syndrome and the incidence of knee osteoarthritis: A meta-analysis of prospective cohort studies*. PloS one, 2020. **15**(12): p. e0243576.
- .147 Duclos, M., *Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: the weight of waist circumference*. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 2016. **59**(3): p. 157-160.
- .148 Berenbaum, F., *Osteoarthritis: when chondrocytes don't wake up on time*. Arthritis & Rheumatism, 2013. **65**(9): p. 2233-2235.
- .149 Scotece, M. and A. Mobasher, *Leptin in osteoarthritis: focus on articular cartilage and chondrocytes*. Life sciences, 2015. **140**: p. 75-78.
- .150 Xie, C. and Q. Chen, *Adipokines: new therapeutic target for osteoarthritis?* Current rheumatology reports, 2019. **2** : (12)1p. 1-9.
- .151 Yamauchi, T., et al., *Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work*. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2014. **28**(1): p. 15-23.
- .152 Koskinen, A., et al., *Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways*. Arthritis research & therapy, 2011. **13**(6): p. 1-11.
- .153 Halade, G.V., et al., *Obesity-mediated inflammatory microenvironment stimulates osteoclastogenesis and bone loss in mice*. Experimental gerontology, 2011. **46**(1): p. 43-52.
- .154 Gross, J.-B., et al., *Synovial fluid levels of adipokines in osteoarthritis: association with local factors of inflammation and cartilage maintenance*. Bio-Medical Materials and Engineering, 2014. **24**(s1): p. 17-25.

- .155 Hashizume, M., N. Hayakawa, and M. Mihara, *IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF- α and IL-17*. Rheumatology, 2008. **47**(11): p. 1635-1640.
- .156 Zhao, B., *TNF and bone remodeling*. Current osteoporosis reports, 2017. **15**(3): p. 126-134.
- .157 Zhao, C.-W., et al., *An update on the emerging role of resistin on the pathogenesis of osteoarthritis*. Mediators of inflammation, 2019. **2019**.
- .158 Farr, O.M., A. Gavrieli, and C.S. Mantzoros, *Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity?* Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity, 2015 :**(5)**22 . p. 353.
- .159 Francisco, V., et al., *Adipokines: linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases*. Biochemical pharmacology, 2019. **165**: p. 196-206.
- .160 Perruccio, A.V., et al., *Plasma adipokine levels and their association with overall burden of painful joints among individuals with hip and knee osteoarthritis*. The Journal of rheumatology, 2014. **41**(2): p. 334-337.
- .161 De Boer, T., et al., *Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage*. Osteoarthritis and cartilage, 2012. **20**(8): p. 846-853.
- .162 King, L., et al., *Association of adipokines and joint biomarkers with cartilage-modifying effects of weight loss in obese subjects*. Osteoarthritis and Cartilage, 2015. **23**(3): p. 397-404.
- .163 Martel-Pelletier, J., et al., *The levels of the adipokines adipon and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis*. Rheumatology, 2016. **55**(4): p. 680-688.
- .164 Calvet, J., et al., *Differential involvement of synovial adipokines in pain and physical function in female patients with knee osteoarthritis. A cross-sectional study*. Osteoarthritis and cartilage, 2018. **26**(2): p. 276-284.
- .165 Lee, B.J., et al., *Association between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: A cross-sectional nationwide survey study*. Journal of Rehabilitation Medicine, 2019. **51**(6): p. 464-470.
- .166 العرفي, ز., نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية عند سوريين أصحاء ظاهرياً: مقارنة ما بين عامي 2010 و 2015. مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية, 2021. **37**(2).
- .167 Gadzik, J., " *How much should I weigh?*"--Quetelet's equation, upper weight limits, and BMI prime .Connecticut medicine, 2006. **70**(2): p. 81-88.
- .168 Organization, W.H., *Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008*. 2011.
- .169 Niu, J., et al., *Metabolic syndrome, its components, and knee osteoarthritis: the Framingham Osteoarthritis Study*. Arthritis & Rheumatology, 2017. **69**(6): p. 1194-1203.
- .170 Tschon, M., et al., *Gender and sex are key determinants in osteoarthritis not only confounding variables. A systematic review of clinical data*. Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**(14): p. 3178.
- .171 Liu, S.-Y., et al., *Bidirectional association between metabolic syndrome and osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies*. Diabetology & metabolic syndrome, 2020. **12**: p. 1-10.
- .172 Dickson ,B.M., et al., *The burden of metabolic syndrome on osteoarthritic joints*. Arthritis research & therapy, 2019. **21**: p. 1-10.
- .173 Shin, D., *Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(9): p. 3177-3183.
- .174 Schwager, J.L., et al., *Association of Serum Low-Density Lipoprotein, High-Density Lipoprotein, and Total Cholesterol With Development of Knee Osteoarthritis* .Arthritis care & research, 2022. **74**(2): p. 274-280.

- .175 Franco, M.F., et al., *Associação entre osteoartrite de joelho e síndrome metabólica em pacientes idosos não institucionalizados*. Revista Brasileira de Ortopedia, 2020. **55**(03): p. 310-316.
- .176 Zheng, J., et al., *Association of Diabetes Mellitus Status and Hyperglycemia With Symptomatic Knee Osteoarthritis*. Arthritis Care & Research, 2022.
- .177 Zhou, B., et al., *Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension*. Nature Reviews Cardiology, 2021. **18**(11): p. 785-802.
- .178 Han, C.D., et al., *Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES)*. BMC Public Health, 2013. **13**(1): p. 1-8.
- .179 Onkarappa, R.S., et al., *Metabolic syndrome and its effects on cartilage degeneration vs regeneration: a pilot study using osteoarthritis biomarkers*. Indian Journal of Orthopaedics, 2020. **54**: p. 20-24.
- .180 Baudart, P., et al., *Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis*. RMD open, 2017. **3**(2): p. e000442.
- .181 Maddah, S. and J. Mahdizadeh, *Association of metabolic syndrome and its components with knee osteoarthritis*. Acta Medica Iranica, 2015: p. 743-748.
- .182 Xie, D.-x., et al., *Association between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: a cross-sectional study*. BMC musculoskeletal disorders, 2017. **18**(1): p. 1-7.

5 استمارة البحث:

الترافق بين المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها مع الداء التنكسي في الركبة

الاسم:	رقم الاستمارة:
رقم الموبايل:	الجنس:
العمر:	الوزن:
الطول:	الضغط:
BMI:	محيط الخصر:

مخبرياً:

TG	HDL	Fasting glucose

شعاعياً حسب مقياس كيلغرين ولورنس (K-L) Kellgren–Lawrence:

Grade 3 ☐Grade 1 ☐Grade 4 ☐Grade 2 ☐

يوجد داء تنكسي شعاعي بالركبة:

لا ☐نعم ☐

يوجد متلازمة استقلابية:

لا ☐نعم ☐

6 الموافقة المستنيرة:

الترافق بين المتلازمة الاستقلابية ومكوناتها مع الداء التنكسي في الركبة

إعداد الدكتورة ليلي حسن عاقل بإشراف الأستاذ الدكتورة ميسون قدسي

سوف تُجرى دراسة حول المتلازمة الاستقلابية وعلاقتها بحدوث الداء التنكسي في الركبة في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية من أجل متابعة حالتكم الصحية، وهذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقاماً من دون ذكر أسماء)، كما أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض، وعدم إعطاء أي دواء تجريبي، أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤدي المريض بقصد أو غير قصد.

أود أن أشير إلى أن المشارك لن يحصل على أية تعويضات أو مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال المريض حقه من العناية الطبية اللازمة، لذا فإن المشاركة ليست إلزامية، ولكم الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، ولكم حق الانسحاب متى شئتم، فمن رغب في المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل الاستمارة.

الموافقة على المشاركة:

لقد تمت قراءة هذه الاستمارة، وأوافق طوعاً على إشتراكي في هذا البحث كمشارك، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما أملك حق الانسحاب في أي وقت أشاء، وأن ذلك لن يعرضني لأي ضرر، وعليه أوقع.

اسم الطبيب

اسم المريض

7 ملحق:



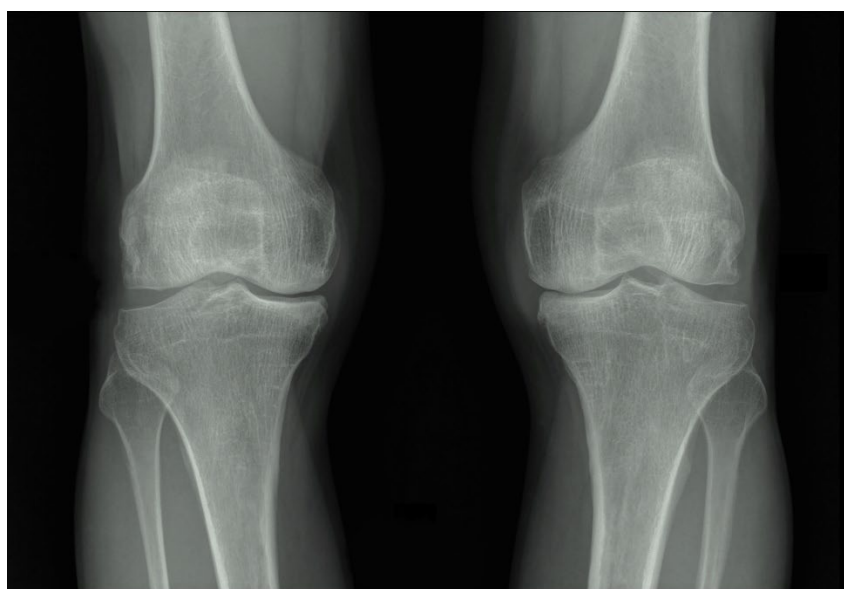
صورة 2 ركبتيان من دون تبدلات شعاعية (درجة 0 حسب K-L)



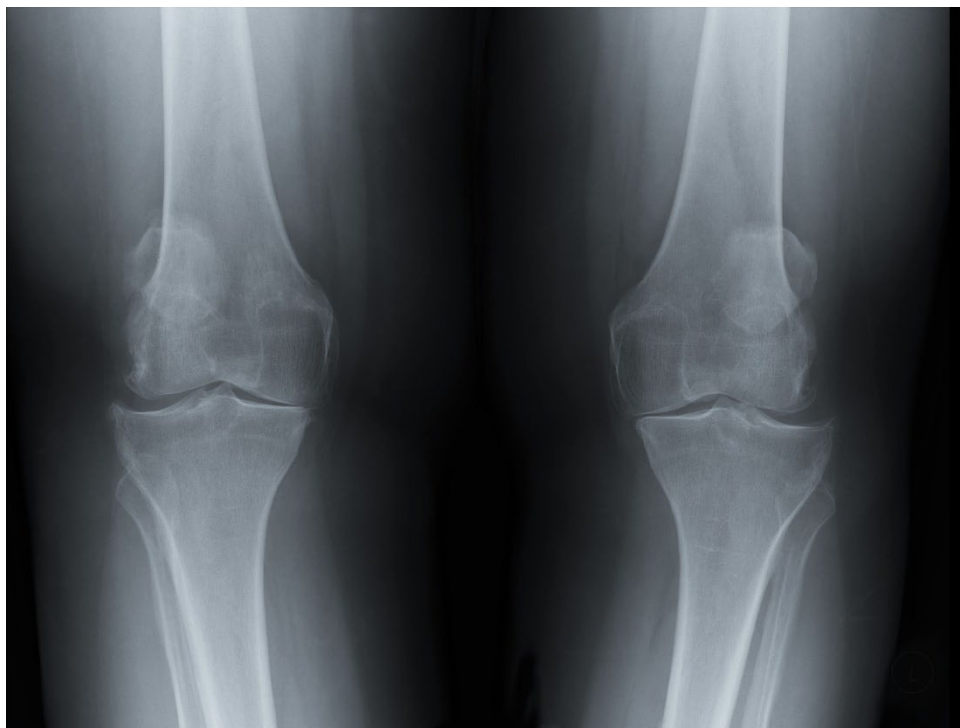
صورة 3 ركبة طبيعية من دون تبدلات شعاعية (درجة 0 حسب K-L)



صورة 4 تضيق فاصل مفصلي غير مؤكد ومناقير هامشية محتملة (درجة 1 حسب K-L)



صورة 5 تضيق مؤكد في الفاصل المفصلي أشده في الركبة اليسرى مع بعض التصلب إضافةً إلى وجود مناقير هامشية (درجة 3 حسب K-L)



صورة 6 تضيق شديد في الفاصل المفصلي مع مناقير كبيرة في الركبتين مع وجود فحج واضح في الركبتين (درجة 4)



صورة 7 تضيق مهم في الفاصل المفصلي للركبة اليمنى مع مناقير متعددة (درجة 3)



صورة 8 تضيق مهم في الفاصل المفصلي للركبة اليمنى مع مناقير هامشية (درجة 3)

(Abstract) الملخص باللغة الإنكليزية

Background: Osteoarthritis is the most common joint disorder and is considered a significant cause of disability among the elderly. Metabolic syndrome is a collection of disorders such as central obesity, insulin resistance, high blood pressure, and lipid abnormalities. Many studies have shown that Metabolic syndrome and its components may significantly contribute to the pathophysiology of Osteoarthritis.

Objective: Investigate the association between Metabolic syndrome with Knee Osteoarthritis in a sample of patients in Syria.

Methods and Materials: A cross-sectional case-control study was conducted at Al-Assad and Al-Mouwasat University Hospitals in Damascus, Syria, between June 2021 and June 2022. The case group included 88 patients with Knee Osteoarthritis. Body measurements were measured. Metabolic syndrome was evaluated. The control group consisted of healthy individuals.

Results: We found a significant association between Metabolic syndrome and Knee Osteoarthritis, with a higher prevalence of metabolic syndrome in the case group compared to the control group, with a statistically significant difference (28.4% vs. 21%, $P=.035$). The prevalence of central obesity was higher in the case group compared to the control group (90% vs. 73.3%, $P=.002$), as were elevated fasting blood glucose levels (28.4% vs. 12.5%, $P=.001$). No significant difference in high blood pressure was observed (33% vs. 30%, $P=.638$). The control group had a higher prevalence of elevated triglycerides (27.3% vs. 12.5%, $P=.007$) and decreased high-density lipoprotein cholesterol (37.5% vs. 18.2%, $P=.001$).

Conclusion: There is a significant association between Metabolic syndrome and Knee Osteoarthritis.

Keywords: Metabolic syndrome, Knee Osteoarthritis, prevalence.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

Internal Medicine Department



Association of Metabolic Syndrome and its Components with Knee Osteoarthritis

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

Graduate student preparation

Laila Hasan Akel

Supervisor

Prof. Dr. Mayson Kudsi

2023