

الأوستيوكالسين ناقص الكرسلة كواصم حيوي لدى مرضى التصلب العصيدي للشرايين التاجية وعلاقة عملية الكرسلة ببعض عوامل الاختطار القلبية

أحمد رشيد السعدي***

سحر فاهوم**

حسام الدين شحرور*

المُلخَص

خلفية البحث وهدفه: الأمراض القلبية الوعائية هي من الأمراض متعددة العوامل المؤهبة، ولم يؤد تدبير هذه العوامل مفردةً أو مجتمعةً إلى القضاء تماماً على المرض، لذلك تبرز ضرورة إيجاد عامل اختطار مستقل وعلامات تنبؤية جديدة لدمجها مع العوامل المتحقق من فاعليتها لتحسين الوقاية والعلاج من تصلب الشرايين. يعد الأوستيوكاليسن (Osteocalcin) بروتين مشتق من بانيات العظم ومنظم لعمليات الاستقلاب الغذائي (مرشحاً واعدًا لإثبات وجود صلة بين استقلاب العظام وتصلب الشرايين الوعائية).

مواد البحث وطرائقه: تضمنت هذه الدراسة 84 مريضاً بالتصلب العصيدي في الشرايين التاجية و 26 من الأصحاء، حيث جرى تقسيم هؤلاء المرضى إلى مجموعتين: مجموعة مرضى يعانون من تصلب الشرايين التاجية المبكر (n=33) (ECA)، مجموعة مرضى تصلب الشرايين التاجية المتأخر (LCA) (n=51). قمنا بتحري مستوى الأوستيوكاليسن المكرسل (carboxylated Osteocalcin (cOC) وناقص الكرسلة Osteocalcin undercarboxylated (ucOC) باستخدام تقنية ELISA.

النتائج: أظهرت نتائج الدراسة أنه يمكن عدّ الأوستيوكاليسن ناقص الكرسلة واصماً حيوياً جديداً لتصلب الشرايين التاجية. كما بينت الدراسة وجود علاقة ارتباط عكسية ومعتد بها إحصائياً بين مستويات الأوستيوكاليسن ناقص الكرسلة المصلية مع غلوكوز الدم الصيامي (FPG) في جميع مراحل تقدم المرض. بالمقابل، يوجد علاقة ارتباط إيجابية معتد بها إحصائياً بين الشكل المكرسل للأوستيوكاليسن والكوليستيرول الكلي و LDL وبشكل خاص في المراحل المتأخرة من المرض.

الاستنتاج: يمكننا الاستنتاج بأن عملية الكرسلة هي التي تحدد دور الأوستيوكاليسن كعامل واقٍ أو كعامل اختطار في الحدوث القلبية لمرض التصلب العصيدي للشرايين التاجية.

الكلمات المفتاحية: التصلب العصيدي للشرايين التاجية - الأوستيوكاليسن - الأوستيوكاليسن المكرسل - الأوستيوكاليسن ناقص الكرسلة - عوامل الاختطار القلبية - واصم حيوي

* طالب دكتوراه - قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - كلية الصيدلة - جامعة دمشق.

** أستاذ في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - كلية الصيدلة - جامعة دمشق.

*** أستاذ مساعد في الأمراض الباطنة الشعبة القلبية - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Undercarboxylated osteocalcin as a biomarker in coronary atherosclerosis patients and the relationship of the carboxylation process to cardiac risk factors

Hosam Eddin Shahrour *

Sahar Al Fahom **

Ahmad Rasheed Al Saadi***

Abstract

Background & Aim: Cardiovascular disease is a multifactorial disease. The management of these factors alone or in combination has not completely eliminated the disease, so there is a need to find an independent risk factor and new predictive markers to combine them with validated factors to improve the prevention and treatment of atherosclerosis. Osteocalcin (an osteoblast-derived protein and regulator of metabolic processes) is a promising candidate for demonstrating a link between bone metabolism and atherosclerosis.

Materials and methods: This study included 84 patients with atherosclerosis in the coronary arteries and 26 healthy controls. These patients were divided into two groups: a group of patients with early coronary atherosclerosis (ECA) (n = 33), a group of patients with late coronary atherosclerosis (LCA) n =51. The level of carboxylated osteocalcin (cOC) and undercarboxylated osteocalcin (ucOC) was investigated using ELISA technique.

Results: The results of the study showed that ucOC can be considered as a new biomarker of coronary atherosclerosis. The study also showed an inverse and significant correlation between serum hypochlorous osteocalcin levels and fasting blood glucose (FPG) at all stages of disease progression. On the other hand, there is a statistically significant positive correlation between ucOC, total cholesterol, and LDL, especially in the late stages of the disease.

Conclusion: it is concluded that the carboxylation process determines the role of osteocalcin as a protective factor or as a risk factor in coronary atherosclerosis.

Key words: Coronary atherosclerosis disease, osteocalcin, undercarboxylated osteocalcin, carboxylated osteocalcin, cardiovascular risk factors.

* PhD student - Department of Biochemistry and Microbiology - Faculty of Pharmacy - Damascus University.

** Professor in the Department of Biochemistry and Microbiology - Faculty of Pharmacy - Damascus University.

*** Assistant Professor of Internal Medicine, Cardiac Division, Faculty of Human Medicine, Damascus University.

المقدمة:

تعد أمراض القلب والأوعية الدموية السبب الرئيس للوفاة في العالمين الشرقي والغربي، ففي سورية تسبب 28% من الوفيات وفقاً لتقرير منظمة الصحة العالمية للأمراض غير السارية (WHO Noncommunicable Diseases) (Country Profiles 2014, 2014, p. 1)، وتعد السبب الرئيس الأول للوفاة في الولايات المتحدة وفقاً لإحصائيات المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها (Centers for Disease Control and Prevention) (Murphy et al., 2013, p. 1)(CDC).

الأمراض القلبية الوعائية هي أمراض متعددة العوامل المؤهبة، ومع تحديد الدراسات (A. Baragetti et al., 2020, p. 4459) حدثت هذه الأمراض كمؤهبات إلا أنه لم يثبت حتى الآن أن اللجم الكامل لهذه العوامل منفردة أو مجتمعة قد أنهى تطور المرض، ومن المعروف أن البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) هو المتهم الرئيس في حدوث تصلب العصيدى وأن LDL المؤكسد يساهم في تصلب الشرايين (Navab et al., 1996, p. 831) ولكن تبين أنه حتى عندما يتم بلوغ المستوى المطلوب من LDL يستمر تطور المرض والأحداث السريرية عند أكثر من نصف المرضى مما يشير لوجود مصادر متعددة أخرى للخطورة القلبية (Kones, 2011, p. 325).

تتزايد الدلائل على وجود ارتباط بين استقلاب العظام والجملة الوعائية، فالنساء المسنات المصابات بتخلخل العظام (osteoporosis) (Tanko et al., 2005, p. 1912) والنساء اللواتي لديهن انقلاب عظمي عالٍ (high bone turnover) (Sambrook et al., 2006, p. 549) لديهن معدل وفيات مرتفع نتيجة للأمراض القلبية الوعائية (Gossel et al., 2008, p. 1314). وأكثر من

ذلك كان يعدّ سابقاً تكلس الأوعية الدموية عملية منفصلة سلبية لامفر منها، تؤدي إلى تراكم الرواسب المعدنية في الأوعية الدموية وهي من أمراض الشيخوخة (Shroff et al., 2007, pp.,103) وحديثاً أصبح من المتعارف عليه أن تكلس الأوعية vascular calcification ليس عملية تكلس حنلي dystrophic calcifying process ولكنه بالأحرى يتضمن تشكلاً عظمية فاعلاً active bone formation (Hruska et al., 2005, p. 105). ولقد برزت الوظيفة الغدّية الصماوية للجهاز العظمي عندما تبين أن الخلايا البانية للعظم osteoblasts تسهم في تنظيم استتباب الطاقة بتعزيز استقلاب الغلوكوز وحساسية الأنسولين واستهلاك الطاقة بوساطة إفرازها للأوستيوكالسين (Zoch et al., 2016, p. 42; Ducy, 2011, p. 1291; Wolf, 2008, p. 1753).

الأوستيوكالسين هو بروتين مشتق من بانيات العظم معتمد على فيتامين K ويتواجد في الدم بشكلين الأستيوكالسين المكرسل (cOC) والأوستيوكالسين ناقص الكرسلة (ucOC) (Hauschka et al., 1989, p. 990; Gundberg et al., 1998, p. 3258; Shao et al., 2015, p. 967) حيث يخضع الأوستيوكالسين بمجرد انتساخه إلى تعديلات ما بعد الترجمة ضمن بانيات العظم وذلك قبل إفرازه، وتشمل هذه التعديلات التحلل البروتيني لسليف ظليعة البروتين prepropeptide وكرسلة ثلاثة ثمالات غلوتامين (في المواضع 17، 21، و 24) بوساطة أنظيم غاما غلوتاميل كاربوكسيلاز Gamma glutamyl carboxylase (Hauschka et al., 1989, p. 990)، وتحتاج هذه الكرسلة إلى فيتامين K كعامل مساعد (Rishavy et al., 2013, p. 31556). ومن ناحية أخرى يؤدي ارتشاف العظم bone resorption في أثناء عملية إعادة التشكيل remodeling bone إلى انخفاض في درجة الحموضة، حيث يسمح الوسط

الحامضي الناتج من ارتشاف العظم بنزع جزئي لكرسلة الأوستيوكالسين وينتج الأوستيوكالسين ناقص الكرسلة (undercarboxylated osteocalcin Ferron) (et al., 2010, p. 296). وقد أظهرت الدراسات التي أجريت على الفئران أن الأوستيوكالسين عندما يخضع لعملية كرسلة ناقصة (Lee et al., 2007, p. 456) يتحرر ويصبح هرموناً نشطاً يعزز إفراز الأنسولين وحساسيته (Booth et al., 2013, p. 43).

مواد البحث وطرقه:

تضمنت هذه الدراسة المقطعية المستعرضة cross sectional study 110 مرضى تصلب عصيدي بالشرايين التاجية من بين المراجعين لقسم القثطرة القلبية في مستشفى الأسد الجامعي في دمشق، سورية. في الفترة ما بين أيلول 2019 ونيسان 2020. حيث جرى توزيع المرضى على ثلاث مجموعات بحسب نتيجة القثطرة القلبية: المجموعة الشاهدة (HC)، العدد=26، العمر 7.69 ± 38.62 عاماً، مجموعة التصلب العصيدي للشرايين التاجية المبكر (ECA)، العدد = 33 مريضاً، أعمارهم 6.1 ± 55.03 سنة، يعانون من تصلب عصيدي للشرايين التاجية خفيف (تضييق أقل من 50٪ في أي شريان تاجي رئيس)، ومرضى التصلب العصيدي للشرايين التاجية متأخر (LCA)، العدد = 51 مريضاً أعمارهم 9.89 ± 60.04 سنة، يعانون من تصلب عصيدي للشرايين التاجية وخيم متعدد الأوعية المصابة (تضييق في واحد على الأقل أو أكثر من الشرايين التاجية الرئيسية < 50٪).

التحليل الإحصائي:

جرى التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية (SSPS (version 26, IBM SSPS) أجري اختبار Kolmogorov-Smirnov لتقييم التوزيع التراكمي للعينة.

جرى التعبير عن المتغيرات الكمية المستمرة بالمتوسط \pm SD أو المدى المتوسط والربيعي. جرى تطبيق اختبار Mann-Whitney U للمقارنة بين المتوسطات، كما استُخدم اختبار Kruskal Wallis لمقارنة الرتب المتوسطة لـ ucOC و cOC بين المجموعات المختلفة مع اختبار Bonferroni post hock. استُخدم معامل الارتباط الخطي سبيرمان لتقييم قوة الارتباط بين ucOC و cOC وعوامل الخطر القلبية الوعائية. استُخدم تحليل ROC لحساب المساحة تحت المنحني لكل من ucOC و LDL. عُنيت الدلالة الإحصائية عند $p < 0.05$.

النتائج:

($23.60 \pm 2.41 \text{ kg/m}^2$, $P < 0.01$) كانت قيم

مستويات كل من معايير المرتسم الشحمي (HDL-LDL) (TC-TG) أعلى بشكل معنوي عند الأصحاء مما هو عليه عند مجموعتي المرضى. حيث كان 65% من المرضى خاضعين لنظام دوائي قائم على الستاتينات، بالمقابل كانت قيم الغلوكوز أقل بشكل معنوي عند الأصحاء مقارنة بمجموعتي المرضى. يلخص الجدول (1) المعطيات السريرية والديموغرافية لمجموعات الدراسة.

1. المعطيات الديموغرافية والسريرية:

وُضحت الخصائص السريرية والبيولوجية لـ 84 مريضاً (ذكور 69%، إناث 31%) و 26 من الأصحاء (ذكور 100%) في الجدول (1). كان متوسط العمر عند مجموعة المرضى (ECA) 55.03 ± 6.1 سنة وعند مجموعة المرضى (LCA) 60.04 ± 9.89 سنة وعند الأصحاء 38.62 ± 7.69 سنة. كان مؤشر كتلة الجسم (BMI) أعلى في ECA و LCA من المجموعة الشاهدة (28.34 ± 4.00 , 29.56 ± 3.72).

الجدول (1): الخصائص الديموغرافية والسريرية لمجموعات الدراسة

Variables	HC (n=26)	ECA (n=33)	LCA (n=51)	P-value Kruskal Wallis	P-value Post-hock Bonferroni test
العمر (yr)	38.62 ± 7.69	55.03 ± 9.61	60.04 ± 9.89	<0.01	0.106* <0.01** <0.01#
BMI (kg/m ²)	23.60 ± 2.41	30.30 ± 4.46	28.92 ± 4.11	<0.01	0.71* <0.01** <0.01#
التدخين n (%)	7(26.9)	12(36.4)	17(33.3)	0.739	-
HDL (mg/dl)	42 ± 9.86	31.24 ± 9.21	27 ± 6.09	<0.01	0.164* <0.01** <0.01#
LDL*** (mg/dl)	108.23 ± 27.27	84.87 ± 27.18	83.39 ± 25.70	<0.01	1.0* <0.01** <0.01#
TC*** (mg/dl)	185.88 ± 27.81	153.89 ± 45.48	147.2 ± 38.45	<0.01	1.0* <0.01** <0.01#
TG*** (mg/dl)	171.27 ± 54.78	130.48 ± 73.02	155.31 ± 77.03	0.008	0.199* 0.279** 0.006#
FPG (mg/dl)	91.15 ± 11.48	158.64 ± 87.32	168.96 ± 87.83	<0.01	1.0* <0.01** <0.01#

*** ECA vs HC. ** LCA vs HC. # ECA vs LCA. * LCA vs ECA. 65% من المرضى يتناولون الستاتينات

2. مستويات (ucOC و cOC) في تصلب الشرايين التاجية: 3. الإرتباط بين أشكال الأوستيوكالسين وعوامل الاختطار القلبية الوعائية:

أظهرت نتائج المقايسة المناعية الأنزيمية عدم وجود فارق إحصائي في مستويات cOC بين المجموعات (الجدول 2). في حين أن مستويات ucOC كانت أعلى بشكل معنوي في المجموعة الشاهدة من مجموعتي المرضى (6.65±1.78 vs 2.34±2.23, 2.48±1.60 µ/ml, P<0.01)

الجدول (2): مستويات الأوستيوكالسين المكرسل و ناقص الكرسلة بحسب مجموعات الدراسة:

عند تقسيم المرضى حسب مرحلة تطور المرض وجدنا علاقة إرتباط ذات مغزى إحصائي بين الأوستيوكالسين المكرسل والكوليستيرول الكلي وLDL في المرحلة المتأخرة من المرض (p=0.017, p=0.014) ، على الترتيب (الجدول 3) في حين أن هذه العلاقة لم تظهر في المراحل المبكرة ، كما يظهر في الشكل (1). ولم تظهر هذه العلاقة مع الأوستيوكالسين ناقص الكرسلة. من جهة أخرى لم تتغير علاقة الإرتباط مع الأوستيوكالسين المكرسل بالنسبة لمنسب كتلة الجسم باختلاف شدة تفاقم المرض (ECA: p=0.010, LCA: p=0.002) كما يظهر في الشكل (2)، بالمقابل كان الإرتباط العكسي غير معتد إحصائياً بين الشكل ناقص الكرسلة ومنسب كتلة الجسم في جميع مراحل تقدم المرض الجدول (3). وعند دراسة علاقة الإرتباط بين الأوستيوكالسين ناقص الكرسلة و FPG لدى مجموعة مرضى التصلب العصيدي سواء في المرحلة المبكرة أو المتأخرة من المرض، لاحظنا إرتباطاً عكسياً ويصبح معتداً به إحصائياً عند المرحلة المتأخرة (ECA: p=0.055, LCA: p=0.0001) (الجدول 3).

أظهرت نتائج المقايسة المناعية الأنزيمية عدم وجود فارق إحصائي في مستويات cOC بين المجموعات (الجدول 2). في حين أن مستويات ucOC كانت أعلى بشكل معنوي في المجموعة الشاهدة من مجموعتي المرضى (6.65±1.78 vs 2.34±2.23, 2.48±1.60 µ/ml, P<0.01)

الجدول (2): مستويات الأوستيوكالسين المكرسل و ناقص الكرسلة بحسب مجموعات الدراسة:

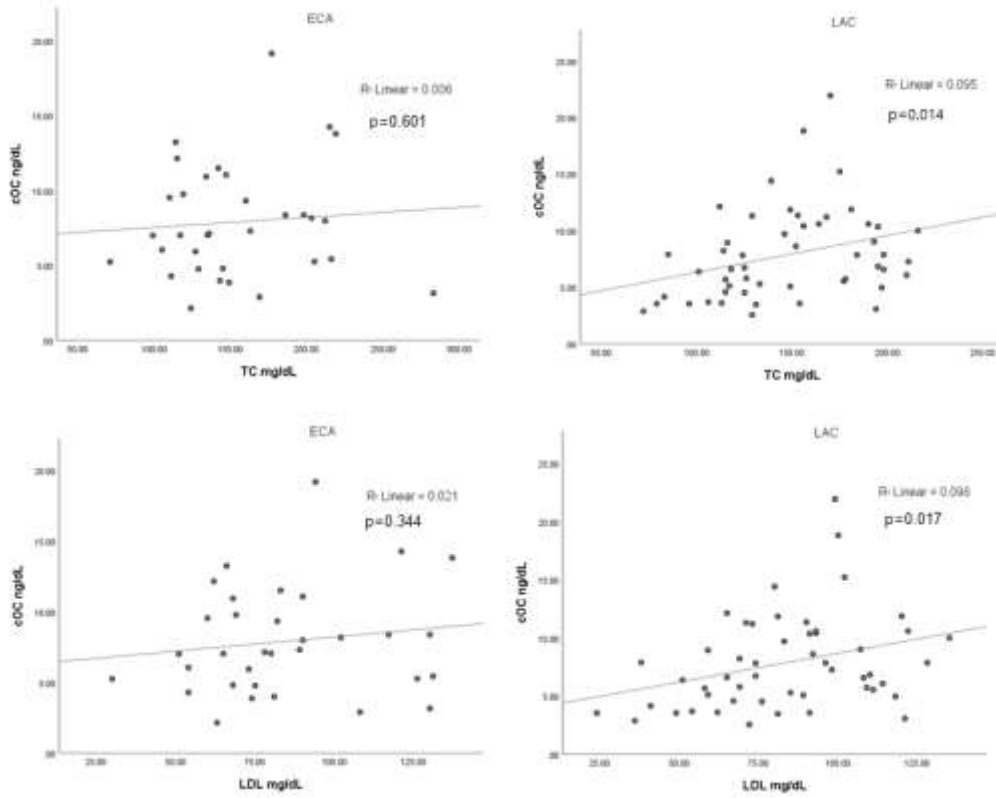
Variables	HC (n=26)	ECA (n=33)	LCA (n=51)	P-value Kruskal Wallis	P-value Post-hock Bonferroni test
cOC (µ/ml)	7.29±3.27	7.91±3.81	7.86±4.06	0.87	-
ucOC (µ/ml)	6.65±1.78	2.13±1.8	2.58±1.79	<0.01	0.94 * <0.01* *

*LCA vs ECA. **LCA vs HC # ECA vs HC.

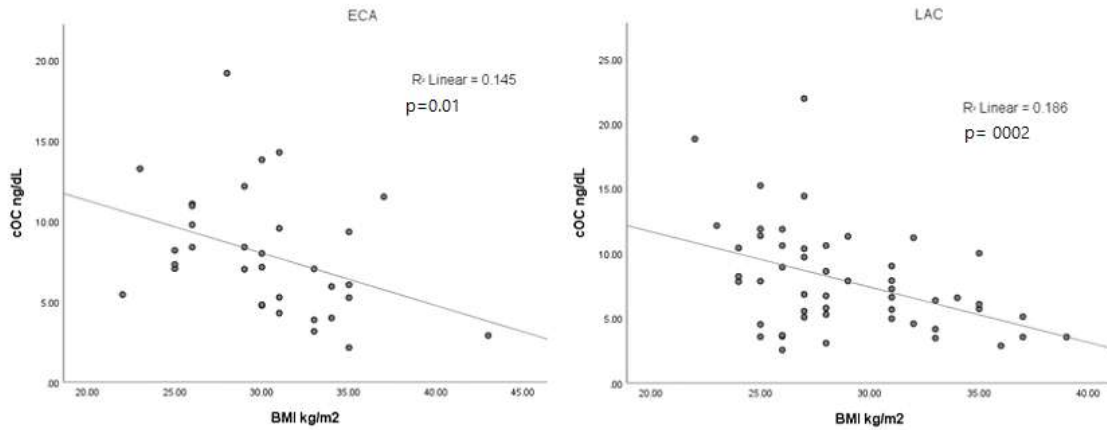
الجدول (3): معاملات الإرتباط الخطي سبيرمان بين الأوستيوكالسين المكرسل و ناقص الكرسلة وعوامل الاختطار القلبية لدى مرضى المرحلة المبكرة والمتأخرة من التصلب العصيدي للشرايين التاجية.

Variants	ECA				LCA			
	unOC		cOC		unOC		cOC	
	r	p	r	P	r	p	R	p
BMI	-0.329	0.062	-0.442	0.01	-0.136	0.342	-0.419	0.002
age	-0.144	0.426	0.104	0.566	-0.131	0.359	0.218	0.124
HDL	0.288	0.104	0.203	0.256	0.209	0.141	0.097	0.498
LDL	0.237	0.184	0.17	0.344	0.074	0.607	0.332	0.017
TC	0.246	0.168	0.094	0.601	0.015	0.919	0.343	0.014
TG	-0.117	0.518	-0.242	0.175	-0.17	0.233	0.076	0.597
FPG	-0.337	0.055	-0.316	0.073	-0.486	<0.01	-0.139	0.329

ECA: مجموعة التصلب العصيدي للشرايين التاجية المبكر. LCA: مجموعة التصلب العصيدي للشرايين التاجية المتأخر.



الشكل (1): يظهر ارتباط كل من الكوليسترول الكلي والكوليسترول منخفض الكثافة مع الأوستيوكالسين المكرسل في المرحلة المبكرة (ECA) والمرحلة المتأخرة (LCA) من مرض التصلب العصيدي للشرايين التاجية.

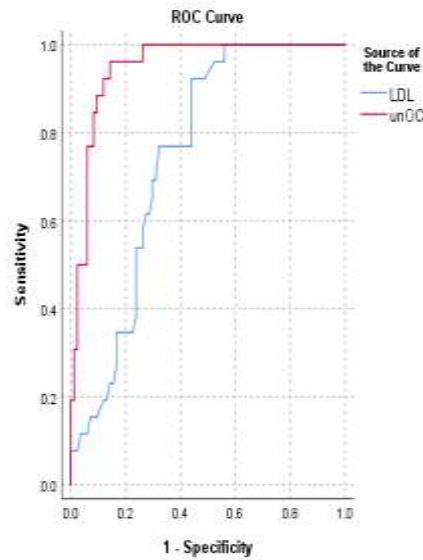


الشكل (2): يظهر ارتباط مؤشر كتلة الجسم مع الأوستيوكالسين المكرسل في المرحلة المبكرة (ECA) والمرحلة المتأخرة (LCA) من مرض التصلب العصيدي للشرايين التاجية.

4. مقارنة القدرة التشخيصية للأوستيوكالسين المكرسل

مع LDL:

يظهر الشكل (3) أن الأوستيوكالسين المكرسل ذو قدرة تشخيصية أكبر من LDL، حيث المساحة تحت المنحني Area under the curve (AUC) للأوستيوكالسين ناقص الكرسلة = 0.948 بينما لـ LDL = 0.746، والفرق بين مساحتي تحت المنحني = 0.201 لصالح الأوستيوكالسين المكرسل بفارق احصائي هام $P < 0.01$



الشكل (3): مقارنة المساحة تحت المنحني بين LDL و ucOC.

المناقشة:

مع أن مستويات LDL المرتفعة ترتبط بمخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وتصلب الشرايين، وخفض مستويات LDL يرتبط بالانخفاض النسبي لأمراض القلب والأوعية الدموية (Andrea Baragetti et al., 2020, p. 4459)، إلا أن دراستنا أظهرت أن التحكم في مستويات LDL نتيجة لخضوع المرضى لنظام دوائي قائم على الستاتينات أدى إلى انخفاض مستويات LDL عند

المرضى لأقل مما هو عند الأصحاء ومع ذلك لم يتوقف تقدم سير مرض التصلب العصيدي التاجي. وهو ما يتوافق مع دراسات أظهرت أن نسبة من مخاطر الإصابات القلبية مرتبطة بعوامل إضافية مستقلة عن LDL (Baragetti et al., 2021, p. e210014). مما يؤكد أنه لا يمكن اعتماد تحليل معايرة مستوى LDL عند مرضى التصلب العصيدي للشرابين التاجية الخاضعين لنظام دوائي قائم على الستاتينات كعامل إنذاري مبكر لسير تطور المرض.

تزايدت الأدلة في السنوات الأخيرة بعد الهيكل العظمي عضواً من أعضاء الغدد الصماء يشارك في العديد من عمليات الاستقلاب الغذائي، بما في ذلك الحفاظ على مستويات الغلوكوز والدهون في الدم. حيث يُنظّم ذلك، جزئياً على الأقل، عبر الأوستيوكالسي، وهو بروتين مشتق من بانيات العظم يعتمد على فيتامين K.

وبشكل ملفت للنظر، أظهرت نتائجنا وجود مستويات منخفضة من ucOC في مجموعة مرضى الأمراض القلبية الوعائية مقارنة بالمجموعة الشاهدة وتدعم هذه النتائج فرضية أن الأوستيوكالسين ناقص الكرسلة هو عامل واقى وهو ما يتوافق مع العديد من الدراسات السابقة (Pollock et al., 2011, p. E1092; Prats-Puig et al., 2010, p. 661) وبذلك يمكن عدّه عامل إنذار مبكر للتصلب العصيدي للشرابين القلبية. وبين التحليل الإحصائي للمساحة تحت المنحني أن الأوستيوكالسين المكرسل هو

أفضل من الناحية التشخيصية من LDL. أظهرت العديد من الدراسات المقطعية المستعرضة أن المستويات المصلية من الأوستيوكالسين والأوستيوكالسين ناقص الكرسلة مرتبطة بكل من اضطرابات الاستقلاب الغذائي والقلب والأوعية الدموية (Kanazawa et al., 2009, p. 45). ومع ذلك، فمن غير الواضح ما إذا كان للأوستوكالسين دور مباشر في التأثير في الأوعية الدموية،

الطاقة وملاحظة أن نموذج الفئران المطورة وراثياً (التي لا تستطيع تصنيع الأوستيوكالسين) يحتوي على مستويات غير طبيعية من الدهون الحشوية (Lee et al., 2007, p. 456). ومن المعروف أن الأمراض القلبية ترتبط بشكل إيجابي مع مؤشر كتلة الجسم، لذلك يمكننا القول بشكل مبدئي إن التغيرات الوعائية الوخيمة عند المرضى البدينين يمكن أن تعزى لنقص الأوستيوكالسين المكرسل. أظهرت نتائجنا وجود علاقة ارتباط إيجابية ومعتد بها إحصائياً بين الأوستيوكالسين المكرسل وLDL والكوليسترول الكلي عند مرضى المرحلة المتأخرة من التصلب العصيدي، ولكن لم نتمكن في المرحلة المبكرة من إيجاد أي علاقة ارتباط يعتد بها إحصائياً بين أشكال الأوستيوكالسين والمنتابنات الشحمية. يمكننا القول أن الأوستيوكالسين المكرسل يؤدي دوراً هاماً في تقاوم شدة المرض، ولابد من إجراء دراسات مستقبلية على عدد أكبر للمرضى لتقييم العلاقة بين قيم الأوستيوكالسين المصلية وفق حالة الكرسلة والمنتابنات الشحمية لدى مرضى التصلب العصيدي.

نظراً لأن 65% من المرضى في مجموعات ECA / LCA كانوا خاضعين لنظام دوائي قائم على الستاتينات ونظراً للتأثير المحتمل لمثل هذا العلاج (وغيره) على مستويات cOC و ucOC فإن البيانات المتاحة في هذه النشرة ليست قاطعة. ويجب إجراء دراسات مستقبلية على عدد أكبر من المرضى.

بغض النظر عن نتائج الاستقلاب الغذائي، أم أن هذا الارتباط يجري بوساطة غير مباشرة ، بالتأثيرات الاستقلابية للأوستيوكالسين ناقص الكرسلة.

بينت نتائج تحليل علاقة الارتباط الخطي وفق سبيرمان وجود ارتباط سلبي للأوستيوكالسين ناقص الكرسلة مع غلوكوز الدم الصيامي، مما يعني أن ارتفاع الغلوكوز في الدم لفترات طويلة والغلوكوز غير المنضبط يؤثران سلباً في مستوى الأوستيوكالسين ناقص الكرسلة، وعليه فمن المرجح أن يُظهر المرضى الذين لديهم تحكم أفضل في نسبة الغلوكوز في الدم مستويات أعلى من الأوستيوكالسن ناقص الكرسلة مما يوفر حماية من التصلب العصيدي، وهذا ما يتوافق مع العديد من الأبحاث السابقة التي أشارت إلى وجود علاقة عكسية بين مستويات الأوستيوكالسن ناقص الكرسلة ومستويات الأنسولين وغلوكوز الدم الصيامي (Kanazawa et al., 2009, p. 45; Ferron et al., 2008, p. 5266; Gössl et al., 2010, p. 2909; Saleem et al., 2010, p. 1474) وتزداد هذه العلاقة وضوحاً عند تقاوم شدة المرض، حيث إن الارتفاع الواضح للدهون المتأكسدة Oxidized LDL لدى مرضى التصلب العصيدي في مراحله المتأخرة يثبط تمايز بانيات العظم ويخفض إنتاج الأوستيوكالسين الدوراني بشكل كبير (Pennisi et al., 2004, p. 389)

أظهر الباحث Alfadda وزملاؤه (Alfadda et al., 2013, p. 197519) في دراسة سابقة عند مرضى المتلازمة الاستقلابية وجود ارتباط بين مستويات الأوستيوكالسين الكلي ومؤشر كتلة الجسم لكنه لم يتمكن من إيجاد أي ارتباط مع أشكاله المكرسلة وناقصة الكرسلة، في حين أن دراستنا أظهرت وجود علاقة عكسية معتد بها إحصائياً بين الأوستيوكالسين المكرسل ومؤشر كتلة الجسم واستمرت هذه العلاقة مع استمرار شدة المرض، والتي يمكن تفسيرها بوساطة دور الأوستيوكالسين في استقلاب

الاستنتاج:

أظهرت هذه الدراسة ارتباط انخفاض الأوستيوكالسين ناقص الكرسلة لدى مجموعة المرضى السوريين المدروسة لدينا والمراجعين لمراكز القنطرة القلبية وهو ما يتناسب مع الدراسات المرجعية لمجموعات سكانية أخرى لمرض لتصلب الشرايين التاجي، ويمكن عدّه واصماً حيويّاً جديداً لهذا المرض في مشافينا وهذه هي الدراسة الأولى التي توصلت لذلك في سورية. ومن ناحية أخرى ترتبط مستويات الأوستيوكالسين ناقص الكرسلة المصلية بشكل عكسي ومعتد به إحصائياً مع غلوكوز الدم الصيامي في جميع مراحل تقدم مرض التصلب العصيدي للشرابين التاجية بعكس الشكل المكرسل مما يدل على أهمية مراقبة

مستويات الشكل ناقص الكرسلة في دراسة العلاقة بين ارتفاع غلوكوز الدم وتطور مرض التصلب العصيدي. بالمقابل، يوجد علاقة ارتباط إيجابية معتد بها إحصائياً بين الشكل المكرسل للأوستيوكالسين والكولسترول الكلي و LDL تزداد وضوحاً في المراحل المتأخرة من المرض. بالمجمل يمكننا القول إن الشكل المكرسل وناقص الكرسلة لهما دور مختلف في سير العمليات الاستقلابية إذ إن الشكل المكرسل يؤدي دوراً في تطور التصلب العصيدي بواسطة الدهون الضارة، بينما الشكل ناقص الكرسلة له دورٌ واقٍ في الاختلالات الناجمة عن زيادة مستويات الغلوكوز وبخاصة التصلب العصيدي.

References

1. WHO Noncommunicable Diseases Country Profiles 2014. (2014).
2. Murphy, S. L., Xu, J., & Kochanek, K. D. (2013). Deaths: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep*, 61(4), 1-117.
3. Baragetti, A., Catapano, A. L., & Magni, P. (2020). Multifactorial Activation of NLRP3 Inflammasome: Relevance for a Precision Approach to Atherosclerotic Cardiovascular Risk and Disease. *Int J Mol Sci*, 21(12). doi:10.3390/ijms21124459
4. Navab, M., Berliner, J. A., Watson, A. D., Hama, S. Y., Territo, M. C., Lusis, A. J., . . . Fogelman, A. M. (1996). The Yin and Yang of Oxidation in the Development of the Fatty Streak. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 16(7), 831-842. doi:10.1161/01.ATV.16.7.831
5. Kones, R. (2011). Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Devel Ther*, 5, 325-380. doi:10.2147/dddt.s14934
6. Tanko, L. B., Christiansen, C., Cox, D. A., Geiger, M. J., McNabb, M. A., & Cummings, S. R. (2005). Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 20(11), 1912-1920. doi:10.1359/jbmr.050711
7. Sambrook, P. N., Chen, C. J., March, L., Cameron, I. D., Cumming, R. G., Lord, S. R., . . . Seibel, M. J. (2006). High bone turnover is an independent predictor of mortality in the frail elderly. *J Bone Miner Res*, 21(4), 549-555. doi:10.1359/jbmr.060104
8. Gossel, M., Modder, U. I., Atkinson, E. J., Lerman, A., & Khosla, S. (2008). Osteocalcin expression by circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 52(16), 1314-1325. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.019
9. Shroff, R. C., & Shanahan, C. M. (2007). The vascular biology of calcification. *Semin Dial*, 20(2), 103-109. doi:10.1111/j.1525-139X.2007.00255.x
10. Hruska, K. A., Mathew, S., & Saab, G. (2005). Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res*, 97(2), 105-114. doi:10.1161/01.RES.00000175571.53833.6c
11. Zoch, M. L., Clemens, T. L., & Riddle, R. C. (2016). New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*, 82, 42-49. doi:10.1016/j.bone.2015.05.046
12. Ducy, P. (2011). The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia*, 54(6), 1291-1297. doi:10.1007/s00125-011-2155-z
13. Wolf, G. (2008). Energy regulation by the skeleton. *Nutr Rev*, 66(4), 229-233. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00027.x
14. Hauschka, P. V., Lian, J. B., Cole, D. E., & Gundberg, C. M. (1989). Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev*, 69(3), 990-1047.
15. Gundberg, C. M., Nieman, S. D., Abrams, S., & Rosen, H. (1998). Vitamin K status and bone health: an analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(9), 3258-3266. doi:10.1210/jcem.83.9.5126
16. Shao, J., Wang, Z., Yang, T., Ying, H., Zhang, Y., & Liu, S. (2015). Bone Regulates Glucose Metabolism as an Endocrine Organ through Osteocalcin. *Int J Endocrinol*, 2015, 967673. doi:10.1155/2015/967673
17. Rishavy, M. A., Hallgren, K. W., Wilson, L. A., Usubaliev, A., Runge, K. W., & Berkner, K. L. (2013). The vitamin K oxidoreductase is a multimer that efficiently reduces vitamin K epoxide to hydroquinone to allow vitamin K-dependent protein carboxylation. *J Biol Chem*, 288(44), 31556-31566. doi:10.1074/jbc.M113.497297
18. Ferron, M., Wei, J., Yoshizawa, T., Del Fattore, A., DePinho, R. A., Teti, A., . . . Karsenty, G. (2010). Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*, 142(2), 296-308. doi:10.1016/j.cell.2010.06.003
19. Lee, N. K., Sowa, H., Hinoi, E., Ferron, M., Ahn, J. D., Confavreux, C., . . . Karsenty, G. (2007). Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, 130(3), 456-469. doi:10.1016/j.cell.2007.05.047

20. Booth, S. L., Centi, A., Smith, S. R., & Gundberg, C. (2013). The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator? *Nat Rev Endocrinol*, 9(1), 43-55. doi:10.1038/nrendo.2012.201
21. Baragetti, A., Catapano, A. L., & Magni, P. (2020). Multifactorial Activation of NLRP3 Inflammasome: Relevance for a Precision Approach to Atherosclerotic Cardiovascular Risk and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4459.
22. Baragetti, A., Bonacina, F., Catapano, A. L., & Norata, G. D. (2021). Effect of Lipids and Lipoproteins on Hematopoietic Cell Metabolism and Commitment in Atherosclerosis. *Immunometabolism*, 3(2), e210014. doi:10.20900/immunometab20210014
23. Pollock, N. K., Bernard, P. J., Gower, B. A., Gundberg, C. M., Wenger, K., Misra, S., . . . Davis, C. L. (2011). Lower uncarboxylated osteocalcin concentrations in children with prediabetes is associated with beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(7), E1092-1099. doi:10.1210/jc.2010-2731
24. Prats-Puig, A., Mas-Parareda, M., Riera-Perez, E., Gonzalez-Forcadell, D., Mier, C., Mallol-Guisset, M., . . . Lopez-Bermejo, A. (2010). Carboxylation of osteocalcin affects its association with metabolic parameters in healthy children. *Diabetes Care*, 33(3), 661-663. doi:10.2337/dc09-1837
25. Kanazawa, I., Yamaguchi, T., Yamamoto, M., Yamauchi, M., Kurioka, S., Yano, S., & Sugimoto, T. (2009). Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(1), 45-49. doi:10.1210/jc.2008-1455
26. Ferron, M., Hinoi, E., Karsenty, G., & Ducy, P. (2008). Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(13), 5266-5270. doi:10.1073/pnas.0711119105
27. Gössl, M., McGregor, U., Gulati, R., Rihal, C., Prasad, A., Loeffler, D., . . . Lerman, A. (2010). Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with coronary retention of osteogenic endothelial progenitor cells. *European Heart Journal*, 31, 2909-2914. doi:10.1093/eurheartj/ehq373
28. Saleem, U., Mosley, T. H., Jr., & Kullo, I. J. (2010). Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30(7), 1474-1478. doi:10.1161/atvbaha.110.204859
29. Pennisi, P., Signorelli, S. S., Riccobene, S., Celotta, G., Di Pino, L., La Malfa, T., & Fiore, C. E. (2004). Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels. *Osteoporos Int*, 15(5), 389-395. doi:10.1007/s00198-003-1550-9
30. Alfadda, A. A., Masood, A., Shaik, S. A., Dekhil, H., & Goran, M. (2013). Association between Osteocalcin, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk Factors: Role of Total and Undercarboxylated Osteocalcin in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol*, 2013, 197519. doi:10.1155/2013/197519