الملخص

الخلفية: يتزايد باطراد معدل الانتشار العالمي لزيادة الوزن والبدانة في كافة المراحل العمرية، بما في ذلك الأطفال واليافعين. والبدانة حالة التهابية مزمنة تقود إلى مقاومة الأنسولين واضطرابات استقلابية تتطور في النهاية إلى النمط الثاني من الداء السكري T2DM؛ وهذا كله مسؤول عن نسبة كبيرة من المراضة والوفيات في العالم. سعى الباحثون خلال العقود الأخيرة إلى التركيز على عوامل جائلة في الدوران قد تساهم في الاضطرابات الاستقلابية والالتهابية في البدانة وT2DM، والإيريسين irisin واحد من أحدث هذه العوامل، ويفرزه النسيج العضلي والشحمي بشكل رئيس. توحي الدراسات إلى احتمال أن يساهم الإيريسين مساهمةً مهمةً في هذه الاضطرابات. **والهدف من هذه الدراسة** هو تقصي التباينات المحتملة لمستوى الإيريسين بين الأصحاء والبدينين ومرضى T2DM عند عينة من الأطفال واليافعين السوريين؛ ودراسة علاقة مستوياته مع بعض القياسات البشرية (الأنتروبومترية) والضغط الشرياني ومناسب البدانة، والداء السكري وضبطه، ومقاومة الأنسولين وواصمات الحالة الاستقلابية والالتهابية في هذه العينة. **وتأتي أهمية هذه الدراسة** من كونها الأولى من نوعها عند الأطفال واليافعين، ولأهميتها في تقديم المعطيات التي تساعد في تدبير هذه الحالات الإمراضية. **الطرائق:** شملت الدراسة ثلاث مجموعات متساوية من الأطفال واليافعين هي مجموعة الأسوياء ظاهرياً (الشواهد) ومجموعة البدينين ومجموعة مرضى T2DM (28 مشاركاً في كل مجموعة). خضع كل مشارك لأخذ القصة المرضية وإجراء القياسات البشرية (الأنتروبومترية) والسريرية والمخبرية الواصمة لحالة الداء السكري وبروفيل شحميات الدم ومستوى الالتهاب والإيريسين. **النتائج:** مقارنةً بالأطفال واليافعين الأسوياء، ارتفعت قيم الإيريسين عند أقرانهم من البدينين وانخفضت عند أقرانهم من مرضى T2DM. جاء ارتباط الإيريسين سلبياً مع كل من العمر وضغط الدم الانقباضي والانبساطي والغلوكوز والخضاب السكري وشدة مقاومة الأنسولين (متمثلة بقيمة HOMA-IR) في جميع المشاركين. بالمقابل، لم يكن ارتباط الإيريسين مع

مناسب البدانة والمتثابتات الاستقلابية والالتهابية في مجموعة البدانة معتداً به إحصائياً، واقتصر ارتباطه في مجموعة الشواهد على الارتباط السلبي مع العمر وضغط الدم الانقباضي والانبساطي والارتباط الإيجابي مع CRP. أما في مجموعة السكري فكان الارتباط الوحيد المعتد به إحصائياً هو الارتباط السلبي مع ضغط الدم الانبساطي. أظهرت الدراسة أيضاً الأهمية التنبؤية للإيريسين في البدانة (تنبؤ إيجابي) وT2DM (تنبؤ سلبي) وكل من الأنسولين وHOMA-IR في T2DM (تنبؤ إيجابي).

الاستنتاج: يمكن أن تسهم تبدلات مستويات الإيريسين ومقاومته في إمراضية البدانة ومقاومة الأنسولين وT2DM؛ ويمكن أن تفيد معايرته كواصم حيوي مهم وعامل تنبؤي وهدف علاجي في هذه الحالات المرضية.

الكلمات المفتاحية: النمط الثاني من الداء السكري (T2DM) Type 2 diabetes mellitus؛ البدانة obesity؛ الإيريسين irisin؛ الالتهاب inflamation؛ البروتين التفاعلي C (CRP)؛ مقاومة الأنسولين insulin resistance؛ الأطفال Children؛ اليافعين Adolescents.

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

دراسة مستوى الإيريسين وارتباطه بالقياسات البشرية (الإنتروبومترية) والبدانة والحالة الالتهابية والاستقلابية عند عينة من الأطفال واليافعين السوريين البدينين والمُصابين بالنمط الثاني من الداء السكري

A study of Irisin Level and its correlation to Anthropometric Parameters, Obesity, and Inflammatory and Metabolic Status, in a Syrian Sample of Obese & Type 2 Diabetic Children and Adolescents

الطبيبة ردينة علي جبيلي
أ.م.د .يوسف بركات أ . م. د أسد الابراهيم

الملخص

الخلفية: ازداد معدل انتشار البدانة عالمياً، وهي من عوامل الاختطار للأمراض القلبية الوعائية واالنمط الثاني من الداء السكري وتؤدي الاضطرابات الالتهابية والاستقلابية المرافقة للبدانة إلى زيادة مقاومة الأنسولين وتطور الداء السكري والتصلب العصيدي. وهذا ما قاد الباحثين لدراسة الوصمات الالتهابية ومن أحدثها الإيريسين الذي يفرز من النسيج العضلي بتأثير التمارين الرياضية ويفرز من النسيج الشحمي، وتشير الدراسات إلى احتمال أن يلعب دوراً مهماً في اسمرار النسيج الشحمي الأبيض وزيادة استهلاك والطاقة واستخدام الغلوكوز كما يحسن مقاومة الأنسولين ويعدل الاستجابة الالتهابية.

الهدف: مقارنة مستويات الإيريسين بين الأصحاء وكل من البدينين والمصابين بالنمط الثاني من الداء السكري من الأطفال واليافعين ودراسة علاقته مع كل من القياسات البشرية السريرية والبدانة والضغط الشرياني وحالة الداء السكري وضبطه ومستوى الأنسولين ومقاومته والحالة الاستقلابية والالتهابية وكشف دوره المحتمل في تحسين حالة المرضى مما يقلل من الاختلاطات التي تعد سبباً مهماً للوفيات.

القسم النظري

الداء السكري: هو مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية الناجمة عن فرط سكر الدم في غياب المعالجة بسبب عيوب في إفراز الأنسولين و/أو عمله (مقاومة الأنسولين)(1،2)، ويعد من أهم أسباب الوفيات في العالم.

البدانة اضطراب استقلابي يتميز بتراكم شاذ للدهون المعتدلة في النسيج الشحمي وهي واحدة من المشكلات الصحية العشر الأولى في العالم (3)، نظراً لارتباطها بالكثير من الأمراض المزمنة كالنمط الثاني من الداء السكري وأمراض القلب الإقفارية وارتفاع الضغط الشرياني (3،4). كما أن البدانة الحشوية والالتهاب داخل النسيج الشحمي الأبيض يمكن أن يكونا مرحلة حاسمة في المساهمة في ظهور مقاومة الأنسولين و T2DM، حيث أكدت الدراسات على زيادة مستويات السيتوكينات الالتهابية عند البدينين وعند الأطفال واليافعين الذين لديهم T2MD (5) لذلك ركزت البحوث على الوصمات الالتهابية الجائلة في الدوران والتي تسهم في استتباب الحالة الاستقلابية والالتهابية في الجسم (6)، **وأحدثها الإيريسين** (7) وهو هرمون جديد اكتشفه فريق بوستروم في العام 2012(8)، ويتم إفرازه من النسيج العضلي والشحمي ويلعب دوراً محتملاً في تنظيم اسمرار النسيج الدهني الأبيض، وزيادة استهلاك الطاقة واستخدام الغلوكوز وتحسين حالة مقاومة الأنسولين من خلال زيادة حساسية مستقبلات الأنسولين في العضلات ويحسن قبط الغلوكوز وينظم استقلابه. وكل هذا سيؤثر إيجاباً في علاج الاضطرابات الاستقلابية المرتبطة بالبدانة ومقاومة الأنسولين T2DM (9،10).

القسم العملي

الهدف: تقصي التباينات المحتملة لمستويات الإيريسين بين الأصحاء وكل من البدينين والمصابين بالنمط الثاني من الداء السكري من الأطفال واليافعين السوريين ودراسة ارتباطها بالقياسات البشرية والسريرية وواصمات الحالة الاستقلابية والالتهابية.

مجموعات الدراسة: ضمت الدراسة 84 مشاركاً من الأطفال واليافعين بعمر من1 إلى 18 سنة

1- الشواهد: 28 من الأطفال واليافعين الأسوياء ظاهرياً

2- البدينين: 28 من الأطفال واليافعين البدينين ممن كانت قيمة BMI عندهم أكبر من 30 كغ/م^2 وفقاً لمعايير منظمة الصحة العالمية.

3- المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري: 28 من الأطفال واليافعين المصابين بـ T2DM ممن لديهم قيمة الغلوكوز الصيامي ≤ 126مغ/دل وفقاً لمعايير منظمة الصحة العالمية.

معايير الاستبعاد

المصابون بأي من مضاعفات الداء السكري أولديهم قصة مرض مزمن (كقصور الكلية أو قصور الكبد)، أوجود آفات عضلية هيكلية أو قلبية مرافقة، المشاركون الذين تكون قيم TAG عندهم أكبر من 400 ملغ/دل.

جمع المعطيات وقياس المتغيرات

بعد اطلاع المشارك (أولي أمره) على الموافقة المستنيرة و موافقته عليها, تم ملء استمارة خاصة بالمعطيات ثم أخذت عينة الدم الصيامي (14 ساعة صيام) لقياس المتثابتات.

القسم العملي

المعلومات الشخصية: الاسم والعمر والجنس والقصة المرضية والدوائية الحالية والسابقة مع القصة العائلية.

القياسات الأنثروبومترية والسريرية: منسب كتلة الجسم BMI(كغ/م^2)، ضغط الدم (مم زئبقي).

القياسات المخبرية: الكرياتينين، الألبومين، CPK، CRP، الغلوكوز، الخضاب السكري، الأنسولين، الإيريسين، بروفيل الشحميات [TAG, TC,HDL-C].

`حساب المتثابتات الأخرى:

شدة مقاومة الأنسولين HOMA-IR والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة non-HDL-C وحساب قيمة LDL-C من معادلة فريدوالد.

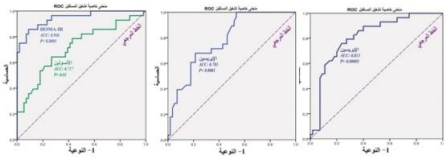
التحليل الإحصائي

تم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS الإصدار 22: اختبار الأنوفا واختبار T لمقارنة المتوسطات واختبار بفيروني وتقنية ارتباط بيرسون والتحوف اللوجستي الإمدادي الثنائي (نسبة الأرجحية) ROC والمساحة تحت المنحنى AUC.

النتائج والمناقشة

ارتفعت قيم الإيريسين عند البدينين مقارنة بالأسوياء ولكن لم يرتبط مع مناسب البدانة والواصمات الاستقلابية والالتهابية في مجموعة البدانة بشكل يعتد به إحصائياً رغم الأهمية التنبؤية الإيجابية لارتفاعه في مجموعة البدانة. بالمقابل انخفضت قيمه عند المصابين بـ T2MDوأظهر الإيريسين قدرة على التنبؤ السلبي بهذا المرض بينما أظهر كل من الأنسولين وHOMA قدرة إيجابية على التنبؤ بهذا المرض. يظهر الشكل المجاور منحنى خاصية تشغيل المستقبل ROC والمساحة تحت المنحنى والقيمة الفيصل للإيريسين كواصم تنبؤي إيجابي للبدانة وواصم تنبؤي سلبي لـ T2DM وكلاً من الأنسولين و HOMA كعوامل تنبؤ إيجابي لـ T2DM على التوالي.

يمكن أن يسهم الإيريسين ومقاومته في الآلية الإمراضية للبدانة ومقاومة الأنسولين مما يؤهب لحدوث T2DM وربما يؤدي دوراً وقائياً ويكون منبئاً إيجابياً للبدانة وسلبياً للداء السكري، ويمكن أن تفيد معايرته كواصم حيوي مهم وعامل تنبؤي وهدف علاجي في حالات البدانة وT2DM، ولذا يصبح ضرورياً إجراء المزيد من الدراسات واسعة النطاق للتوصل إلى فهم أكبر للدور التشخيصي والعلاجي والوقائي للإريسين في البدانة والداء السكري.



المراجع

1- Powers, A. C., Niswender, K. D., & Evans-Molina, C. (2022). Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. In Joseph Loscalzo, Anthony Fauci, Dennis Kasper
2- Crandall, J. P., & Shamoon, H. (2020). Diabetes mellitus. In L. Goldman & A. I. Schafer (Eds.), *Goldman-Cecil Medicine* (26 ed., Vol. 1, pp. 1490-1510). Philadelphia, USA: Elsevier,
03- Zorena, K., Jachimowicz-Duda, O., Ślęzak, D., Robakowska, M., & Mrugacz, M. (2020). Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. *International journal of molecular sciences, 21*(10), 357
4- Khan, S. S., Ning, H., Wilkins, J. T., Allen, N., Carnethon, M., Berry, J. D., . . . Lloyd-Jones, D. M. (2018). Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA cardiology, 3*(4), 280-287
5- Reineke, T., & Roth, C. L. (2018). Inflammation markers in type 2 diabetes and the metabolic syndrome in the pediatric population. *Current diabetes reports, 18*(12), 131
6- Qiao, Y., Shen, J., He, L., Hong, X., Tian, F., Pan, Y., . . . Zhao, H. (2016). Changes of regulatory T cells and of proinflammatory and immunosuppressive cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Diabetes Res. 2016; 2016: .3694957. *doi. org/10.1155/2016/36949. 57*
7- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology, 8*(8), 457
8- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., . . . Long, J. Z. (2012). A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature, 481*(7382), 463
9- Zhu, Y., Liu, W., & Qi, Z. (2024). Adipose tissue browning and thermogenesis under physiologically energetic challenges: a remodelled thermogenic system. *The Journal of physiology, 602*(1), 23-48
10- Li, Y., Li, S., Fernandez, C., Bazzano, L., . . . Chen, W. (2017). Long-term impact of temporal sequence from childhood obesity to hyperinsulinemia on adult metabolic syndrome and diabetes: The Bogalusa Heart Study. *Scientific reports, 7*, 43422

الملخص الإنجليزي

Abstract

Background: The prevalence rate of overweight and obesity is increasing globally, at all ages, including children and adolescents. Obesity is a chronic inflammatory condition that leads to insulin resistance and metabolic disorders that eventually develop into T2DM. All of these are responsible for a large proportion of morbidity and mortality in the world. In recent decades, researchers have focused on circulating factors that contribute to metabolic and inflammatory disturbances in obesity and type 2 diabetes and irisin is one of the newest of these factors. It is secreted by muscle and adipose tissue, and studies suggested that it may play an important role in these disorders. **THE AIM** of this study is to investigate possible differences in the level of irisin between healthy people, obese people, and people with type 2 diabetes in a sample of Syrian children and adolescents, and to study its relationship with some anthropometric measurements, arterial pressure, obesity, diabetes and its control, insulin resistance, and markers of metabolic and inflammatory status in this sample.

The importance of this study comes from the fact that it is the first of its kind in children and adolescents, through its importance in providing data that helps in managing these pathogenic cases.

Methods: The study included three equal groups of children and adolescents: the healthy group (controls), the obese group, and the T2DM patient group (28 participants in each group). Each participant underwent a personal history taking and measuring anthropometric, clinical, and laboratory parameters for diabetes status, lipid profile, inflammation level, and irisin.

Results: Compared with control children and adolescents, irisin values increased in their obese peers while decreased in their peers with T2DM. The association of irisin was negative with age, systolic and diastolic pressure, glucose, hemoglobin, and severity of insulin resistance in all participants. In contrast, the association of irisin with obesity and metabolic and inflammatory parameters in the obese group was not statistically significant, and its negative association was limited to age, systolic and diastolic blood pressure, and its positive association with CRP in the controls, and its negative association with diastolic blood pressure in the diabetes group. The study also demonstrated the positive predictive significance of irisin in obesity, the positive

predictive significance of both insulin and HOMA-IR in T2DM, while the negative predictive significance of irisin in T2DM.

Conclusion: Irisin level changes and its resistance may contribute to the pathogenesis of obesity, insulin resistance, and T2DM. Its measurement can be useful as an important biomarker, predictive factor, and therapeutic target in cases of obesity, associated insulin resistance, and T2DM.

Keywords: Type 2 Diabetes mellitus (T2DM); obesity; Irisin; Inflammation; C-reactive protein (CRP); Insulin resistance; Children; Adolescents.