



الجمهورية العربية السورية
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 البدنيين والمصابين بالنمط الثاني من الداء السكري

رسالة مُقدّمة لنيل درجة الدكتوراه في الكيمياء الحيوية الطبية والبيولوجيا الجزيئية

إعداد الطالبة: ردينة علي جبيلي

إجازة في الطب البشري؛ دراسات عليا في الطب المخبري

المشرف المشارك

د. أسد الابراهيم

أستاذ مساعد في قسم طب الأطفال

كلية الطب – جامعة دمشق

المشرف

د. يوسف بركات

أستاذ مساعد في الكيمياء الحيوية الطبية

كلية الطب – جامعة دمشق

قرار لجنة الحكم

شكر وتقدير

ها قد وصلت إلى نهاية مرحلة وبداية مرحلة جديدة، حيث نظرت إلى المدى لأرى أملِي الأسمى يحتني على متابعة الإبحار في يم جديد، وبعد حين ستنتثر الريح أشرعتي، وتباعد الأمواج أمانِي، فترسم على الشواطئ صورة تلك الأيام التي قضيتها دائبة على الاجتهاد والعمل وأقرأ في أفق ذكرياتي بأحرف من نور اسم جامعة دمشق التي منحتني هذه الفرصة الثمينة لتحقيق هذا الإنجاز العلمي الكبير وأسماء أساتذتي الأكارم الذين كانوا مثلي الأعلى في إنسانيتهم وعظائمهم .

فأتوجه بالشكر الجزيل إلى أستاذي ومعلمي الأول الأستاذ الدكتور يوسف بركات الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على هذا البحث، حيث قدم لي من علمه وخبراته وإنسانيته الكثير وساندني طيلة فترة تحضيرتي للأطروحة فكان خير قدوة ومعلم، علمني أن فرحة النجاح بعد التعب لا تعادلها فرحة.

كما أتوجه بخالص الشكر والامتنان للأستاذ أسد الإبراهيم على مشاركته القيمة في الإشراف على البحث فكان لملاحظاته وتوجيهاته الأثر العميق في تعزيز جودة البحث.

وأخص بالشكر والتقدير أعضاء لجنة الحكم الموقرة الأساتذة : أ. د رويدة أبو سمرة، أ. د زينب العرفي، أ. م. د عبير قدسي، أ. م. د عدنان الحموي لتشرفهم بالتحكيم على الأطروحة وتقديمهم النصائح والإرشادات العلمية البناءة التي أثرت البحث وأغنفته.

كما أتوجه بالشكر لإدارة كلية الطب البشري في جامعة دمشق ممثلة بالعميد والنائب العلمي، ولكافة أعضاء الكادر الإداري في الجامعة، على دعمهم وتسهيلهم كل الإجراءات التي ساعدتني في إتمام هذا البحث بنجاح.

وأيضاً أود أن أشكر جميع الكوادر الطبية والإدارية في مشفى المواساة الجامعي ومشفى الأطفال الجامعي وبنك الدم التابع لجامعة دمشق ومشفى دمشق والعيادات الشاملة التابعة لوزارة الصحة، على تعاونهم في جمع البيانات وتسهيل الإجراءات.

ولا أنسى أن أشكر جميع الأساتذة في قسم الطب المخبري وأخص بالشكر الأساتذة والإداريين في قسم الكيمياء الحيوية الذين قدموا الدعم والمساندة في هذه الرحلة الطويلة.

أخيراً، أتقدم بخالص الشكر والعرفان لكل من ساعدني ودعمني في إتمام هذا الإنجاز العلمي الكبير وصفق لنجاحي

إهداء

إلى من تغمداني بدعائهما فكان سر نجاحي وأعطاني الحب والعطف والدعم بدون انتظار وحلما بهذه اللحظة فكان الموت أسرع

أبي وأمي الغاليين لروحيكما ألف سلام

إلى رفيق الدرب وشريك لحظات الفرح والحزن إلى من دعمني وساندني وآمن بي وعلمني الصبر على الصعاب وأعطاني الحب والأمان

زوجي الغالي آصف

إلى منبع فرحتي وسعادتي ومصدر قوتي وصبري إلى أبطال الرائعين وأمل في الحياة أولادي نعمة تسنيم محمود محمد عمار

إلى من كان أباً قبل أن يكون أخاً وكان السند والعون في حياتي وفي مسيرتي الدراسية وأحاطني برعايته وعطفه

أخي الرائع غازي

إلى من ساندوني منذ نعومة أظفاري وغمرني بمحبتهم ودعمهم ورعايتهم إخوتي وأخواتي الغوالي

إلى كل من دعمني وساعدني وفرح لفرحي

فهرس المحتويات

ix	قائمة المختصرات
xv	قائمة الجداول
xvii	قائمة الأشكال
1	الملخص
3	أولاً: الدراسة النظرية
4	الفصل (1) الداء السكري عند الأطفال واليافعين
4	1. 1 التعريف والتظاهرات والأهمية
7	1. 2. 1 وبائيات عند البالغين
7	1. 2. 2 وبائيات عند الأطفال واليافعين
7	1. 2 وبائيات الداء السكري
8	1. 3 تشخيص الداء السكري
10	1. 4 تصنيف الداء السكري
15	1. 5 تنميط الداء السكري
15	1. 5. 1 العمر عند التشخيص كدليل على الأنواع الفرعية للسكري
18	1. 5. 2 التشخيص التفريقي لحالة فرط كيتون الجسم أو الحمض الكيتوني
18	1. 6 الآلية المرضية للنمط الثاني من الداء السكري
19	1. 6. 1 بنية الأنسولين وتخليقه وإفرازه
22	1. 6. 2 آلية عمل الأنسولين: الإشعار
24	1. 6. 3 نتائج إشعار الأنسولين (وظائفه)
27	1. 6. 4 دور الالتهاب في أمراضية النمط الثاني من الداء السكري
28	1. 6. 5 دور مقاومة الأنسولين في أمراضية النمط الثاني من الداء السكري
29	1. 7 مضاعفات النمط الثاني من الداء السكري
30	1. 8 علاج النمط الثاني من الداء السكري
31	الفصل (2) البدانة عند الأطفال واليافعين
31	2. 1 التعريف والتظاهرات والأهمية
32	2. 2 وبائيات البدانة عند الأطفال واليافعين
33	2. 3 بنية النسيج الدهني وأنواعه
35	2. 4 تشخيص البدانة عند الأطفال واليافعين
36	2. 5 اختلالات البدانة عند الأطفال واليافعين

36	2. 6 البدانة والالتهاب
38	2. 7 الوقاية من البدانة عند الأطفال واليافعين
38	2. 8 علاج البدانة عند الأطفال واليافعين
40	الفصل (3) الإبريسين
40	3. 1 مقدمة وتاريخ
41	3. 2 التخليق الحيوي للإبريسين
41	3. 3 بنية الإبريسين وطيئته
44	3. 4 مواقع التعبير عن الإبريسين والعوامل المؤثرة فيه
45	3. 5 التركيز المصلي للإبريسين
46	3. 6 العوامل المؤثرة في التعبير عن الإبريسين
47	3. 7 استقلاب الإبريسين
48	3. 8 مستقبلات الإبريسين
49	3. 9 فعاليات الإبريسين متعددة المظاهر
51	3. 10 الإبريسين والبدانة ومقاومة الأنسولين والنمط الثاني من الداء السكري
53	3. 11 علاقة الإبريسين بأعضاء الجسم
53	3. 11. 1 الإبريسين والخلايا بيتا البنكرياسية
54	3. 11. 2 الإبريسين والنسيج الدهني
56	3. 11. 3 الإبريسين والعضلات الهيكلية
58	3. 11. 4 الإبريسين والجهاز القلبي الوعائي
60	3. 11. 5 الإبريسين والكبد
61	3. 11. 6 الإبريسين والالتهاب
63	3. 11. 7 الإبريسين والجهاز العصبي المركزي
64	3. 11. 8 الإبريسين والسرطان
65	3. 11. 9 الإبريسين واستقلاب العظام
67	الفصل (4) المشكلة البحثية للدراسة
68	ثانياً: الدراسة العملية
69	الفصل (5) مبررات الدراسة وأهدافها
69	5. 1 مبررات الدراسة
70	5. 2 أهداف الدراسة
71	الفصل (6) طرائق الدراسة
71	6. 1 تصميم الدراسة
71	6. 2 إجازة الدراسة

71	6. 3 مكان وزمان الدراسة
72	6. 4 حجم العينة ومجموعات الدراسة
73	6. 5 معايير الاشتمال
74	6. 6 معايير الاستبعاد
74	6. 7 جمع المعطيات وقياس المتغيرات
74	6. 7. 1 المعلومات الشخصية
74	6. 7. 2 القياسات البشرية (الأنثروبومترية) والسريية
74	6. 7. 3 القياسات المخبرية
74	6. 8 اعتيان الدم وحساب بعض المتثابتات
76	6. 9 طرائق إجراء القياسات المخبرية
76	6. 9. 1 طريقة معايرة الكرياتينين
76	6. 9. 2 طريقة معايرة الألبومين
76	6. 9. 3 طريقة معايرة كيناز الكرياتين
77	6. 9. 4 طريقة معايرة الغلوكوز
77	6. 9. 5 طريقة معايرة الخضاب السكري
78	6. 9. 6 طريقة معايرة الأنسولين
78	6. 9. 7 طريقة معايرة الكولسترول الكلي
79	6. 9. 8 طريقة معايرة كولسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة
79	6. 9. 9 طريقة معايرة ثلاثيات أسيل الغليسيرول
80	6. 9. 10 طريقة معايرة البروتين التفاعلي C
80	6. 9. 11 طريقة حساب بعض المتثابتات الأخرى
81	6. 9. 12 طريقة معايرة الإبريسين
83	6. 8 التحليل الإحصائي
84	الفصل (7) نتائج الدراسة
84	7. 1 عرض إجمالي النتائج
84	7. 2 دراسة توزع المعطيات
87	7. 3 مقارنة المعطيات بين المجموعات المدروسة وحسب الجنس
87	7. 3. 1 توافق الجنس والعمر بين المجموعات
87	7. 3. 2 منسب كتلة الجسم
88	7. 3. 3 ضغط الدم الانقباضي والانقباضي
89	7. 3. 4 الخضاب السكري
90	7. 3. 5 الغلوكوز الصيامي

91	7. 3. 6 الأنسولين
92	7. 3. 7 مقاومة الأنسولين وفق نموذج الاستتباب
93	7. 3. 8 بروفيل الشحميات
93	أ) الكوليسترول الإجمالي TC وثلاثيات أسيل الغليسيرول TAG (مغ/دل)
94	ب) أنواع الكوليسترول الأخرى (مغ/دل)
95	ج) النسب المختلفة بين الشحميات
97	7. 3. 9 البروتين التفاعلي C
98	7. 3. 10 الإبريسين
99	أ) تأثير اختلاف الجنس على قيم الإبريسين
99	ب) تأثير درجة البدانة على قيم الإبريسين
100	ج) تأثير علاج T2DM على قيم الإبريسين
101	7. 4 دراسة ارتباطات الإبريسين مع باقي المتغيرات المدروسة
104	7. 5 التحوف اللوجستي (الإمدادي) الثنائي والمنطقة تحت المنحنى
104	7. 5. 1 العوامل المنبئة بالبدانة
106	7. 5. 2 العوامل المنبئة بالنمط الثاني من الداء السكري
109	الفصل (8) مناقشة النتائج
123	ثالثاً: الاستنتاجات والتوصيات
124	الفصل (9) الاستنتاجات
125	الفصل (10) المقترحات والتوصيات
126	المراجع
xxx	الملاحق
xxx	الملحق (1): الموافقة المستنيرة
xxx	الملحق (2): استبانة المرضى
xxx	الملخص الأجنيبي
xxx	العنوان الأجنيبي

قائمة الاختصارات

العربي	الأجنبي	المختصر
غلوكوز البلازما بعد ساعتين من الطعام	2-h plasma glucose	2-h PG
جمعية السكري الأمريكية	American diabetes association	ADA
ثنائي فسفات الأدينوزين	Adenosine diphosphate	ADP
الخيرين A من الذرية K من الفئران المولدة في معهد روكفلر	Stock A Strain k from R mice (R: Rockefeller Institute)	AKR
كيناز AKR المشتقة من الخط الخلوي للورم التوتي	AKR kinase derived from thymoma cell line	AKT kinase
أحادي فسفات الأدينوزين	Adenosine monophosphate	AMP
كيناز البروتين المفعلة بأحادي فسفات الأدينوزين AMP	AMP-activated protein kinase	AMPK
تحليل التباين أحادي الاتجاه (الأنوفا)	One-way analysis of variance	ANOVA
كيناز البروتين C غير النموذجية	Atypical Protein Kinase	aPKC
ثلاثي فسفات الأدينوزين	Adenosine triphosphate	ATP
المساحة تحت المنحنى	Area under the curve	AUC
العامل النموي العصبي المشتق من الدماغ	Brain-derived neurotrophic factor	BDNF
متنسب كتلة الجسم	Body mass index	BMI
تكلس الشريان الإكليلي (التاجي)	Coronary artery calcification	CAC
أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي	Cyclic adenosine monophosphate	cAMP
مرض القلب الإكليلي (التاجي)	Coronary heart disease	CDH
إستيراز الكوليسترول	Cholesterol Esterase	CE
مجال الموثوقية	Confidence interval	CI
أوكسيداز الكوليسترول	Cholesterol Oxidase	CO
كيناز فسفات الكرياتين	Creatine phosphokinase	CPK
البروتين الرابط لعنصر الاستجابة لأحادي فسفات الأدينوزين الحلقي	cAMP Response Element-Binding Protein	CREB
البروتين التفاعلي C	C-reactive protein	CRP
الأمراض القلبية الوعائية	Cardiovascular diseases	CVDs
الداء السكري	Diabetes mellitus	DM

المختصر	الأجنبي	العربي
DQA	HLA class II histocompatibility antigen, DQA	السلسلة ألفا من مستضد الكريات البيض البشرية DQ (من الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير)
DQB	HLA class II histocompatibility antigen, DQB	السلسلة بيتا من مستضد الكريات البيض البشرية DQ (من الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير)
EDTA	Ethylene-diamine-tetra acetic acid	ثنائي أمين، رباعي حمض خل الإيثيلين
ELISA	Sandwich-enzyme-linked immuno-sorbent assay	النمط الشطيري (الساندويش) من مقايصة المُمَنَّرِ المَناعِي المرتبِط بالإنزيم (إليزا)
ERK	Extracellular Signal regulated kinase	الكيناز المنظمة بالإشعار خارج الخلوي
FAK	Focal adhesion kinase	كيناز الالتصاق البؤري
FIA	Fluorescence immunoassay	المُقايصة المناعية بالتألق
FNDC5	Fibronectin type III domain containing protein 5	البروتين 5 المحتوي على حقل النمط الثالث من الفيبرونكتين
FOXO	Forkhead box O-class [also known as FKHR (forkhead in rhabdomyosarcoma)]	الصنف O من صندوق الشوكة المفصلية [معروف أيضاً باسم الشوكة المفصلية في الساركومة العَصَلِيَّة المَحَطَّطَة]
FPG	Fasting Plasma Glucose	عينة دم صيامية
G6Pase	Glucose-6-Phosphatase	فسفاتاز الغلوكوز-6- فسفات
GAD	Glutamic acid decarboxylase	نازعة كاربوكسيل حمض الغلوتاميك
GCK	Glucose kinase	كيناز الغلوكوز
GDM	Gestational diabetes mellitus	الداء السكري الحَملي
GIIS	Glucose-induced insulin secretion	إفراز الأنسولين المُحرَّض بالغلوكوز
GK	Glycerol kinase	كيناز الغليسرول
GLUT	Glucose transporter	ناقل الغلوكوز
GOD	Glucose oxidase	أوكسيداز الغلوكوز
GPO	Glycerol phosphate oxidase	أوكسيداز فسفات الغليسرول
GRB2	Growth Factor Receptor Binding Protein 2	البروتين 2 الرابط لمستقبلات عامل النمو
GS	Glycogen synthase	مُخَلِّقَةُ الغليكوجين
GSH-Px	Glutathione Peroxydase	بيروكسيداز الغلوتاثيون

العربي	الأجنبي	المختصر
كيناز مُخَلِّقُ الغليكوجين	Glycogen synthase kinase	GSK
بيروكسيد الهيدروجين	Hydrogen peroxide	H2O2
الخصاب السكري A1c	Glycosylated Hemoglobin A1c	HbA1c
البروتين الشحمي مرتفع الكثافة	High-density lipoprotein	HDL
كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة	High-density lipoprotein cholesterol	HDL-C
هيكسوكيناز	Hexokinase	HK
نموذج الاستتباب لقياس مقاومة الأنسولين	Homeostasis model assessment of resistance	HOMA-IR
بيروكسيداز الفجل الحار	Horseradish peroxidase	HRP
بروتين صدمة الحرارة 90-ألفا	Heat Shock Protein 90a	HSP90α
مستضد جزر (لانغرهانس)	Island antigen	IA
اتحاد السكري العالمي	International diabetes federation	IDF
عامل النمو الشبيه بالأنسولين	Insulin-like Growth Factor	IGF
اضطراب تحمل الجلوكوز	Impaired glucose tolerance	IGT
مرض القلب الإقفاري	Ischemic heart disease	IHD
إنترلوكين	Interleukin	IL
ركائز مستقبلات الأنسولين	Insulin-Receptor Substrates	IRS
كيناز جون للنهاية المطرافية الأمينية	Jun-N-terminal kinase	JNK
البروتين الشحمي منخفض الكثافة	Low-density lipoprotein	LDL
كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة	Low-density lipoprotein cholesterol	LDL-C
ليباز البروتين الشحمي	Lipoprotein Lipase	LPL
عديد السكاريد الشحمي	Lipopolysaccharide	LPS
المتوسط	Mean	M
البالعات الكبيرة 1	Macrophages 1	M1
البالعات الكبيرة 2	Macrophages 2	M2
البروتين المُفَعَّلُ بالنَقْل (أو الانقسام الفتيلي)	Mitogen-activaed protein	MAP
كيناز البروتين المُفَعَّلُ بالنَقْل (أو الانقسام الفتيلي)	Mitogen-activaed protein kinase	MAPK
الشبيه الثديي لمورثة الصباغ البصري السابع	Mammalian Son Of Sevenless	mSOS
الهدف الثديي للراباميسين	Mammalian Target Of Rapamycin	mTOR

العربي	الأجنبي	المختصر
البروتين 88 للاستجابة الأولية لتمايز النقي	Myeloid differentiation primary response protein 88	MyD88
ثنائي نوكلئوتيد النيكوتيناميد والأدينين	Nicotinamide adenine dinucleotide	NADH
فسفات ثنائي نوكلئوتيد النيكوتيناميد والأدينين	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	NADPH
مرض الكبد الدهني غير الكحولي	Nonalcoholic Fatty liver Disease	NAFLD
التهاب الكبد الدهني غير الكحولي	Nonalcoholic steatohepatitis	NASH
عامل الانتساخ النووي كابا ب	Nuclear transcription factor- kappa B	NF-KB
الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة	Non-high-density lipoprotein cholesterol	non-HDL-C
الكثافة الضوئية	Optical density	OD
اختبار تحمل السكر الفموي	Oral glucose tolerance test	OGTT
نسبة الأرجحية	Odds ratio	OR
البروتين p70 أو كيناز البروتين S6 الريباسي	P70 Ribosomal Protein S6 Kinase	p70S6K
عامل النمو المشتق من الصفائح	Platelet-derived growth factor	PDGF
الكيناز 1 المعتمدة على الفسفواينوزيتيدات	Phosphoinositide-dependent kinase-1	PDK1
كيناز كربوكسي فوسفو إينول البيروفات	Phosphoenolpyrovate carboxykinase	PEPCK
المنشط المساعد 1-ألفا للمستقبلات المُنشَّطة بمُكاثِر الجسيمات البيروكسية	Peroxisome proliferator-activated receptor coactivator 1-α	PGC- 1α (PPARGC1)
ثلاثي فسفات الإينوزيتيدات	Triphosphoinositides	PI3
كيناز ثلاثي فسفات الإينوزيتيدات	Triphosphoinositide kinase	PI3K
كيناز البروتين B	Protein Kinase B	PKB
بيروكسيداز	Peroxidase	POD
المستقبل المُنشَّط بمُكاثِر الجسيمات البيروكسية	Peroxisome proliferator-activated receptor	PPAR
المستقبل ألفا المُنشَّط بمُكاثِر الجسيمات البيروكسية	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha	PPAR-α
المستقبل غاما المُنشَّط بمُكاثِر الجسيمات البيروكسية	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPAR-γ
الحقل الرابط للتيروزين المفسفت	Phosphotyrosine Binding Domain	PTB
شبيه الفسفاتاز والتينسين المخبون من الصبغي 10	Phosphatase and tensin homolog	PTEN
فوسفوريلاز الغليكوجين المرتبطة بالعضلات	Glycogen Phosphorylase Muscle Associated	PYGM

العربي	الأجنبي	المختصر
كيناز الساركومة الليفية المترقية سريعاً	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma	RAF
كيناز فيروس الساركومة الفأرية	Rat Sarcoma	RAS
منحنى خاصة تشغيل المستقبل	Receiver operating characteristic curve	ROC
أنواع الأكسجين التفاعلية	Reactive oxygen species	ROS
الانحراف المعياري	Standard deviation	SD
الكيناز المنظمة بالمصل والقشرانيات السكرية	Serum and Glucocorticoid regulated Kinase	SGK
السيرتوين-1	Sirtuin-1	Sirt1
ديسموتاز فوق الأكسيد	Superoxide dismutase	SOD
النمط الأول من الداء السكري	Type 1 diabetes mellitus	T1DM
النمط الثاني من الداء السكري	Type 2 diabetes mellitus	T2DM
ثلاثيات أسيل الغليسرول	Triacylglycerols	TAG
الكوليسترول الإجمالي	Total cholesterol	TC
عامل الانتساخ المتقدي A	Mitochondrial Transcription Factor A	TFAM
النمط 4 من المستقبلات الشبيهة بجرس الإنذار	Toll-like receptor 4	TLR4
رباعي ميثيل البنزيدين	Tetramethylbenzidine	TMB
عامل نخر الورم ألفا	Tumor necrosis factor alpha	TNF- α
البروتين الأول الفاك للاقترا	Uncoupling protein-1	UPC-1
البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة	Very low density lipoprotein	VLDL
منظمة الصحة العالمية	World Health organization	WHO
ناقل الزنك الثامن	Zinc transporter 8	ZnT8

قائمة الجداول

الرقم	العنوان	الصفحة
1	معايير تشخيص الداء السكري وحالات ما قبل السكري	9
2	حالات لا يكون فيها استخدام الخضاب السكري مناسباً لتشخيص الداء السكري	10
3	تصنيف الداء السكري	11
4	نقاط تفريقية بين نمطي الداء السكري الأكثر شيوعاً	12
5	بعض معدلات إفراز الأنسولين المُحرَّض بالغلوكوز	21
6	مقارنة المعطيات الأنثروبومترية والسريرية والمخبرية لمجموعات الدراسة	85
7	مقارنة المعطيات الأنثروبومترية والسريرية والمخبرية بين الذكور والإناث في كل من مجموعات الدراسة الثلاث واعتداد الفرق بينهما (p) وفق اختبار t -test.	86
8	مقارنة متوسطات قيم ضغط الدم الانقباضي والانقباضي بين المجموعات المدروسة	88
9	مقارنة متوسطات قيم الغلوكوز الصيامي (ملغ/دل) بين المجموعات المدروسة	90
10	مقارنة متوسطات قيم الأنسولين (ميكرو وحدة دولية /مل) بين المجموعات المدروسة	91
11	مقارنة متوسطات قيم HOMA-IR بين المجموعات المدروسة	92
12	مقارنة متوسطات قيم الكوليسترول الإجمالي وثلاثيات أسيل الغليسيرول بين المجموعات المدروسة	93
13	مقارنة متوسطات نسب الشحومات المختلفة بين المجموعات المدروسة	95
14	مقارنة متوسطات قيم الإبريسين بين المجموعات المدروسة	98
15	مقارنة متوسطات قيم الإبريسين حسب درجة البدانة	99
16	مقارنة متوسطات قيم الإبريسين حسب طريقة علاج الداء السكري في مجموعة السكريين	100
17	قيم معامل ارتباط بيرسون والاعتداد الاحصائي لارتباط الإبريسين مع المتغيرات في كل من المجموعات المدروسة وفي مجموع المشاركين كلهم	101
18	نتائج تحليل التحوف اللوجستي (الإمدادي) الثنائي باستخدام احتمالية الإصابة بالبدانة كمتغير تابع (غير مستقل) والعوامل المنبئة المحتملة كمتغيرات مستقلة لدى المشاركين في الدراسة	105
19	نتائج تحليل التحوف اللوجستي (الإمدادي) الثنائي باستخدام احتمالية الإصابة بالنمط الثاني من الداء السكري كمتغير تابع (غير مستقل) والعوامل المنبئة المحتملة كمتغيرات مستقلة لدى المشاركين في الدراسة	107
20	نتائج اختبار منحني ROC لكل من العوامل المحتملة للتنبؤ بالنمط الثاني من الداء السكري	107

قائمة الأشكال

الرقم	العنوان	صفحة
1	تأثيرات نقص الأنسولين على استقلاب وقود الجسم	4
2	بنية طليعة الأنسولين عند الإنسان	19
3	استجابة خلية بيتا البنكرياسية السوية لتدفق الجلوكوز والأحداث التي تقود إلى إفراز الأنسولين المُحرَّض بالجلوكوز	20
4	يتم إفراز الأنسولين المُحرَّض بالجلوكوز على طَورين	21
5	بنية مستقبلات الأنسولين	22
6	سُبل الإشعار التقليدية للأنسولين ووظائفه	23
7	أنواع الخلايا (الأنسجة) الشحمية وأهم وظائفها	33
8	السبل المحتملة المتضمنة في التخليق الحيوي للإبريسين	42
9	بنية FNDC5	43
10	التعبير المورثي عن FNDC5 في الأنسجة المختلفة للإنسان والجرذان	45
11	آلية تحريض تخليق وإفراز الإبريسين	46
12	شكل مبسط لمستقبل الإبريسين في العظم ونتيجة تأثر الإبريسين معه على العظم	48
13	دور HSP90α في تفعيل مستقبل الإبريسين الإبتغريني αV/β5 وارتباط الإبريسين وتنبيع الإشعار من خلال فسفة كيناز الالتصاق البؤري FAK في العظم	49
14	آلية عمل الإبريسين على الأمور الصحية المرتبطة بالاستقلاب أو الأمراض الاستقلابية	50
15	الأدوار المحتملة للإبريسين في الأنسجة المختلفة	51
16	سبيل الإبريسين / بيتا تروفين في البنكرياس ودوره المحتمل في ضبط مقاومة الأنسولين	53
17	الأدوار الفيزيولوجية المحتملة للإبريسين في العضل الهيكلية	57
18	الآليات الكامنة خلف عمل الإبريسين على استحداث الجلوكوز عبر تثبيط إنزيمات الاستحداث وإنقاص تخليق الغليكوجين في الخلايا الكبدية عبر تثبيط مخلقة الغليكوجين	60
19	حساب حجم العينة	73
20	مقارنة متوسطات قيم منسب كتلة الجسم بين المجموعات المدروسة	87
21	مقارنة متوسطات قيم الضغط الانقباضي SBP بين المجموعات المدروسة	88
22	مقارنة متوسطات قيم الضغط الانبساطي DBP بين المجموعات المدروسة	88
23	مقارنة متوسطات قيم الخضاب السكري بين المجموعات المدروسة	89
24	مقارنة متوسطات قيم الجلوكوز الصيامي بين المجموعات المدروسة	90
25	مقارنة متوسطات قيم الأنسولين الصيامي بين المجموعات المدروسة	91
26	مقارنة متوسطات قيم HOMA-IR بين المجموعات المدروسة	92
27	مقارنة متوسطات قيم الكوليسترول الكلي وثلاثيات أسيل الغليسيرول بين المجموعات المدروسة	93
28	مقارنة متوسطات قيم HDL-C و LDL-C والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة -non HDL-C بين المجموعات المدروسة	94

الرقم	العنوان	صفحة
29	مقارنة متوسطات نسبة كل من TC و LDL-C إلى HDL-C بين المجموعات المدروسة	96
30	مقارنة متوسطات نسبة كل من non-HDL-C و TAG إلى HDL-C بين المجموعات المدروسة	96
31	مقارنة متوسطات البروتين التفاعلي C (CRP) بين المجموعات المدروسة	97
32	مقارنة متوسطات الإبريسين بين المجموعات المدروسة	98
33	مقارنة متوسطات قيم الإبريسين (نغ/دل) بين الإناث Females والذكور Males في مجموعة الشواهد	99
34	مقارنة متوسطات قيم الإبريسين وفق درجات البدانة: ناقصو الوزن؛ أسوياء الوزن؛ زائدو الوزن؛ البدينون	100
35	مخططات تشتت تظهر ارتباطات الإبريسين مع كل من العمر وضغط الدم الانقباضي والانبساطي والبروتين التفاعلي C في مجموعة الشواهد	102
36	مخطط تشتت يظهر ارتباط الإبريسين مع ضغط الدم الانبساطي في مجموعة السكربين	102
37	مخططات تشتت تظهر ارتباطات الإبريسين مع كل من العمر وضغط الدم الانقباضي والانبساطي عند مجموع المشاركين في الدراسة	103
38	مخططات تشتت تظهر ارتباطات الإبريسين مع كل من الغلوكوز الصيامي والخضاب السكربي والأنسولين ومقاومة الأنسولين ممثلة بـ HOMA-IR عند مجموع المشاركين في الدراسة	104
39	منحنى خاصة تشغيل المستقبل والمساحة تحت المنحنى والقيمة الفاصل للإبريسين كواصم تنبؤي وتشخيصي للبدانة	106
40	منحنى خاصة تشغيل المستقبل ROC والمساحة تحت المنحنى لكل من العوامل المقترحة للتنبؤ الإيجابي والسلبي بالنمط الثاني من الداء السكربي	108

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 الأمراض والوفيات في العالم. سعى الباحثون خلال العقود الأخيرة إلى التركيز على عوامل جائلة في الدوران قد تساهم في الاضطرابات الاستقلابية والالتهابية في البدانة وT2DM، والإبريسين irisin واحد من أحدث هذه العوامل، ويفرز النسيج العضلي والدهني بشكل رئيس. توجي الدراسات إلى احتمال أن يساهم الإبريسين مساهمة مهمة في هذه الاضطرابات. **والهدف من هذه الدراسة** هو تقصي التباينات المحتملة لمستوى الإبريسين بين الأصحاء والبدنيين ومرضى T2DM عند عينة من الأطفال واليافعين السوريين؛ ودراسة علاقة مستوياته مع بعض القياسات البشرية (الأنثروبومترية) والضغط الشرياني ومناسب البدانة، والداء السكري وضبطه، ومقاومة الأنسولين وواصفات 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 المرضية. **الطرائق:** شملت الدراسة ثلاث مجموعات متساوية من الأطفال واليافعين هي مجموعة الأسوياء ظاهرياً (الشواهد) ومجموعة البدنيين ومجموعة مرضى T2DM (28 مشاركاً في كل مجموعة). خضع كل مشارك لأخذ القصة المرضية وإجراء القياسات البشرية (الأنثروبومترية) والسريية والمخبرية الواصفة لحالة الداء السكري وبروفيل شحميات الدم ومستوى الالتهاب والإبريسين. **النتائج:** مقارنةً بالأطفال واليافعين الأسوياء، ارتفعت قيم الإبريسين عند أقرانهم من البدنيين وانخفضت عند أقرانهم من مرضى T2DM. جاء ارتباط الإبريسين سلبياً مع كل من العمر وضغط الدم الانقباضي والانقباضي والغلوكون والخصاب السكري وشدة مقاومة الأنسولين (متمثلة بقيمة HOMA-IR) في جميع المشاركين. بالمقابل، لم يكن ارتباط الإبريسين مع مناسب البدانة والمتنابات الاستقلابية والالتهابية في مجموعة البدانة معتدلاً به إحصائياً، واقتصر ارتباطه في مجموعة الشواهد على الارتباط السلبى 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) و T2DM (تنبؤ سلبي) وكل من الأنسولين و HOMA-IR في T2DM (تنبؤ إيجابي). الاستنتاج: يمكن أن تسهم تبدلات مستويات الإيريسين ومقاومته في إمراضية البدانة ومقاومة الأنسولين و T2DM؛ ويمكن أن تقيد معاييرته كواصم حيوي مهم وعامل تنبؤي وهدف علاجي في هذه الحالات المرضية.

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

أولاً: الدراسة النظرية

الفصل (1) الداء السكري عند الأطفال واليافعين

Diabetes Mellitus (DM) in Children & Adolescents

1.1 التعريف والتظاهرات والأهمية

يعبّر مصطلح الداء السكري DM عن مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية الشائعة المزمنة التي تتميز بفرط سكر الدم hyperglycemia، العلامة التشخيصية الرئيسية. وهو عبارة عن مجموعة من الاضطرابات المتغيرة التي تتجم عن تأثير معقد بين عوامل وراثية وبيئية متنوعة. وبصرف النظر عن السبب، فالداء السكري عموماً هو نتاج النقص المطلق في الأنسولين (وهو العيب الأساسي في النمط الأول أو T1DM)، أو نقصه النسبي مع مقاومة الأنسجة لفعله (وهو ما يميز النمط الثاني أو T2DM). وبالإضافة إلى اضطراب استقلاب السكريات،

يحدث الاضطراب أيضاً في

استقلاب البروتينات والدهنيات

(الشكل 1)، ويحمل اختطار

الإصابة بمضاعفات وعائية

وعصبية طويلة الأمد (Crandall & Shamoon, 2020; Powers, Niswender, & Evans-Molina, 2022).

وحسب سبب الداء

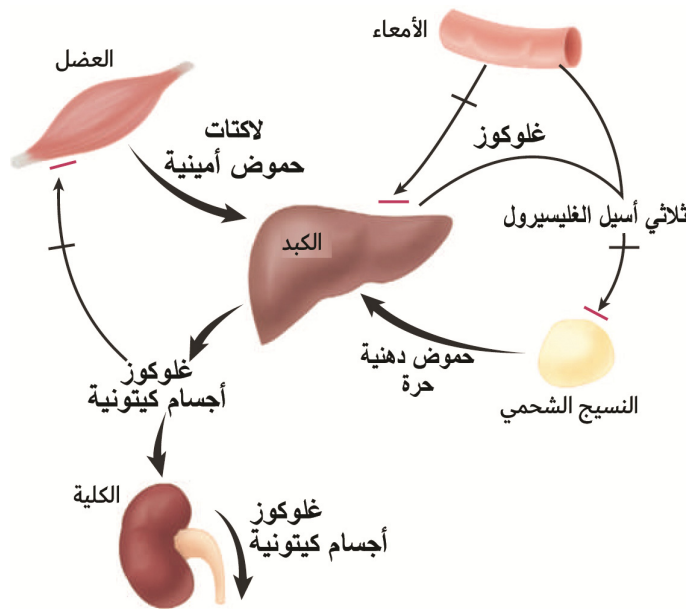
السكري، فإن العوامل المساهمة في

فرط سكر الدم تتضمن نقص إفراز

الأنسولين ونقص استخدام الجلوكوز

وزيادة إنتاجه (الشكل 1)؛ كما

تتسبّب اضطرابات التنظيم



الشكل 1: تأثيرات نقص الأنسولين على استقلاب وقود الجسم. يقود نقص الأنسولين (أو مقاومة عمله) إلى تحريك ركائز استحداث الجلوكوز (اللاكتات والحموض الأمينية) وتخليق الكيتون (الحموض الدهنية الحرة) من النسيج العضلي والدهني، وتسريع إنتاج الجلوكوز والأجسام الكيتونية من قبل الكبد، وتعطل استهلاك الوقود الداخلي (الجلوكوز) والأجسام الكيتونية) والخارجي (الجلوكوز وثلاثيات أسيل الغليسيرول) من قبل الأنسجة المستجيبة للأنسولين. والنتيجة الصافية هي شكل وخيم من فرط سكر الدم وفرط كيتون الدم يتجاوز آليات عود الامتصاص الكلوية (Crandall & Shamoon, 2020).

الاستقلابي المرافقة لهذا الداء بتبدلات فيزيولوجية مرضية ثانوية في أجهزة وأعضاء متعددة في الجسم مما يفرض عبئاً هائلاً على المريض ونظام الرعاية الصحية (Powers et al., 2022).

واستناداً إلى السياق الذي يتظاهر به عند المريض، يمكن أن تكون الصورة السريرية لهذا الداء هي الأعراض الحادة لفرط سكر الدم (البوال والعطاش والنهم وفقدان الوزن)، والتي تظهر عندما يرتفع مستوى سكر الدم بشكل كافٍ ليحدث البيلة الغلوكوزية (أكثر من 180 مغ/دل)، وكثيراً ما تتكرر عداوى الجهاز التناسلي الفطرية (Thanabalasingham et al., 2022). كما يمكن أن تتفاقم التظاهرات إلى حالات حادة تهدد حياة المريض كالحماض الكيتوني ketoacidosis أو السبات بفرط التناضح غير الكيتوني non-ketotic hyperosmolar state. وقد يظهر المرض كاضطراب مرافق للحمل، وقد يكون على شكل اضطراب مزمن يتطور تدريجياً ويحمل معه مضاعفات ثانوية تصبح في النهاية أكثر إنهاكاً من فرط سكر الدم كالاختلالات الوعائية والعصبية واضطراب الرؤية. ومن ناحية أخرى، فقد يكون هذا الداء صامتاً سريريّاً، ويُكشف عند اكتشاف فرط سكر الدم أو البيلة الغلوكوزية خلال فحص طبي روتيني أو خلال تقصي أحد الأدوية الأخرى (Crandall & Shamoon, 2020; Powers et al., 2022). ويمكن تفسير تأخير التظاهرة السريرية الأولى ووجودها بهذا الشكل الحاد المهدد للحياة، وخصوصاً في T2DM، بكون الأعراض عادة تكون غير وخيمة وربما غائبة بسبب المسار المرضي الزمني الطويل الذي يتطلبه الظهور السيء لفرط سكر الدم مما يعني وجودها لفترة طويلة قبل التشخيص ووجود المضاعفات وقت التشخيص، إذ تشير التقديرات إلى أن نحو 50% من حالات السكري تكون غير مشخصة عالمياً، وتتراوح نسبة حالات السكري غير المشخصة بين 30 و80% حسب البلد (Goyal & Jialal, 2021; Powers et al., 2022; WHO, 2019b; Zimmet, Alberti, & Shaw, 2001). ويزداد احتمال أن يكون الخلل الاستقلابي الحاد، الذي يتظاهر على شكل الحماض الكيتوني السكري، أول تظاهرات المرض السريرية عند الأطفال واليافعين حيث يصل إلى نحو 25% من الذين يتم تشخيص السكري عندهم وعمرهم أقل من 20 سنة (يتراوح هذا الاحتمال بين 37% عند الأطفال أقل من 4 سنوات و15% بين 15 و19 عاماً) (Jackson et al., 2008; Rewers et al., 2001). ويعد الأخير خاصة عند الأطفال الصغار من عوامل الخطر للأذية الدماغية

وضعف الإدراك وقد تسبب صعوبات في الدراسة بالإضافة إلى التأثيرات النفسية والاجتماعية على الأطفال (Patterson et al., 2019).

وتتضح أهمية الداء السكري أولاً من كونه سبباً رئيساً للوفيات (السبب السابع في الولايات المتحدة والتاسع في العالم) والإعاقة (السبب الثامن عالمياً)، وقد تسبّب في العام 2021 بنحو 6.7 مليون حالة وفاة عالمياً. كما تتضح أهميته من عبئه الاقتصادي الكبير عالمياً، إذ تشير التقديرات إلى أنّه يستهلك 8-19% من نفقات الرعاية الصحية في العالم، وقد وصلت نفقات الداء السكري، وفق تقديرات الاتحاد الدولي للسكري (IDF) International Diabetes Federation، إلى نحو 966 مليار دولار أمريكي في العام 2021 (بزيادة قدرها 316% عن النفقات الصحية عليه في العام 2016) (IDF, 2021; Powers et al., 2022; WHO, 2020).

والداء السكري أيضاً عامل اختطار للعديد من المضاعفات الحادة والمزمنة التي قد تهدد حياة المريض وتسبب بإعاقتها وتبديل نمطها وتبديل نمط حياة الأسرة كلها. ويعاني الكثير من المصابين بهذا الداء من مشاكل في وظائفهم وتأمينهم الصحي والمناسبات الاجتماعية. وأبرز هذه المضاعفات هي اعتلالات الأوعية الدقيقة microangiopathy (نوعية للداء السكري وتشمل اعتلال الشبكية واعتلال الكلية واعتلال الأعصاب) والكبيرة macroangiopathy التي تزيد اختطار الأمراض القلبية الوعائية بمقدار 2-4 أضعاف عند السكريين بالمقارنة مع غير المصابين بالداء السكري. ويزداد أيضاً عند مرضى السكري اختطار الإصابة بأمراض أخرى كالأمراض الوعائية الدماغية والساد واضطراب الوظيفة الجنسية ومرض تشحم الكبد غير الكحولي (Goyal & Jialal, 2021; WHO, 2019b). فضلاً عن ذلك، فالداء السكري هو أكثر الاضطرابات الاستقلابية شيوعاً عند الأطفال واليافعين (Neu et al., 2019)، ويأتي في المرتبة الثانية بين أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً في مرحلة الطفولة (إذا لم يتم حساب البدانة، فالربو هو الأكثر شيوعاً) (Styne, 2016). ومن ناحية أخرى فبعض سببيات الداء السكري ومضاعفاته قابلة للوقاية أو الضبط وتخفيف آثارها الضارة. كما أنّ هذا الداء واحدٌ من أسرع الحالات الطارئة الصحية العالمية انتشاراً في القرن الحادي والعشرين كما تشير الوبائيات التي سترد أدناه (IDF, 2021; WHO, 2020).

1. 2 وبائيات الداء السكري

1. 2. 1 الوبائيات عند البالغين

تشير تقديرات IDF إلى أنّ عدد المصابين البالغين (20-79 سنة) بالداء السكري عالمياً قد بلغ 536.6 مليوناً في العام 2021 (معدل الانتشار 10.5%)، ومن المتوقع أن يزيد إلى 783.2 مليون مريض في العام 2045 (معدل الانتشار 12.2%). وتقول هذه التقديرات ذاتها إنّ عدد المصابين في سورية في العام ذاته بلغ نحو 1.5 مليون مريض مع معدل انتشار قدره 14% تقريباً (IDF, 2021)، علماً أنّ معدل انتشار الداء السكري في سورية في العام 2011 كان 10.5% تقريباً (Boutayeb et al., 2012). يُضاف إلى ذلك وجود نحو 240 مليون حالة غير مشخصة من المصابين بالداء السكري في العالم في العام 2021، وهو ما يعادل نحو 44.7% من البالغين السكريين الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و79 سنة، وكان عدد غير المشخصين في سورية نحو 662 ألف حالة (IDF, 2021).

1. 2. 2 الوبائيات عند الأطفال واليافعين

رغم وجود العديد من أشكال الداء السكري عند الأطفال واليافعين، يبقى النمط الأول T1DM هو الأكثر شيوعاً عالمياً. ورغم أنّ بعض الدراسات تؤكد بأنّ النمط الثاني T2DM يكاد يكون محصوراً في بعض الإثنيات والأعراق والمجموعات الجغرافية، تؤكد التقديرات الإحصائية أنّ معدل وقوع incidence هذا النمط يتزايد باطراد بالتوازي مع التزايد الواضح في "وباء" epidemic زيادة الوزن والبدانة عند الأطفال واليافعين (Ambler, 2018; Cameron, Joshi, & Wherrett, 2020; Phillip Zeitler et al., 2018).

يتضح من متابعة التقارير الإحصائية أنّ عدد مرضى T1DM من الأطفال واليافعين يتزايد سنوياً، فقد ازداد معدل الإصابة به بين عامي 2001 و2009 بنسبة 21.1% عند الفئة العمرية من 0-19 عاماً، مع توقع أن يزداد عدد الإصابات بنحو ثلاثة أضعاف في العام 2050 (Dabelea et al., 2014). وتم تشخيص 98200 حالة لأطفال دون سن 15 عاماً في العام 2019 في جميع أنحاء العالم، ونحو 128900 لمن هم تحت 20 عاماً. ويُقدَّر عدد مرضى T1DM عالمياً بنحو 600900 طفل دون سن 15 عاماً، وبضعف هذا العدد (نحو

1110100) لمن هم دون عشرين السنة. وكان أكثر من ربع الحالات في أوروبا تلتها الولايات المتحدة الأمريكية (Patterson et al., 2019). أما تقديرات IDF المنشورة في عام 2022 فتشير إلى وجود 8.75 مليون مريض T1DM في العالم، وإلى أنَّ 1.52 مليون من هؤلاء المرضى تقل أعمارهم عن 20 عاماً، بينما كان هذا العدد الأخير نحو 1.21 مليون في عام 2021، مما يشير إلى تزايد مثير للقلق في عدد الحالات حيث تم تشخيص 201000 حالة جديدة في عام 2022 وكانت أعلى نسبة موجودة في الهند تلتها أمريكا الشمالية والبحر الكاريبي (Ogurtsova et al., 2022).

ومعدل انتشار T2DM عند الأطفال واليافعين في ازدياد مستمر أيضاً، فقد ازداد معدله بين عامي 2001 و2009 بنسبة 30.5% في الفئة العمرية من 0-19 عاماً، وكانت هذه الزيادة مرتبطة مع زيادة معدل البدانة عند هذه الفئة العمرية ومن المرجح أن يرتفع العدد إلى أربعة أضعاف في عام 2050 (Dabelea et al., 2014). وتثبت تقديرات عام 2021 هذه النزعة في زيادة انتشار T2DM عالمياً حيث أن هناك نحو 41600 حالة جديدة مشخصة من T2DM عند الأطفال واليافعين في عام 2021. وقد حدث نحو 41% من هذه الحالات في البلدان ذات الدخل المرتفع، وكانت أعلى نسبة في الصين ثم الهند ثم الولايات المتحدة الأمريكية، بينما تنخفض الحالات في البلدان ذات الدخل المنخفض بنسبة 10%. وغالباً ما يكون T2DM لا عرضياً، ولا يتم تشخيصه مبكراً، ويقدر أنَّ عدد الحالات المُشخصة بين الأطفال واليافعين في العالم لا يتجاوز خُمس الحالات الحقيقية (H. Wu et al., 2022). ومن المحتمل أن تعود هذه الزيادة إلى أن انتشار زيادة الوزن والبدانة ونقص النشاط البدني في البلدان ذات الدخل المرتفع أعلى بنسبة الضعف منها في البلدان ذات الدخل المنخفض (WHO, 2016b).

1.3 تشخيص الداء السكري

يتم الاعتماد في تشخيص الداء السكري على معايير تتضمن قياس غلوكوز البلازما plasma glucose أو خضاب الدم السكري Glycosylated Hemoglobin A1c (HbA1c). يمكن أن تكون عينة سكر الدم صياميةً fasting plasma glucose (FPG) (تعريف الصيام هنا هو الامتناع عن تناول أي مدخول طاقي لمدة 8 ساعات على

الأقل)، أو بعد ساعتين (2-h plasma glucose (2-h PG) من إعطاء المريض 75 غراماً من الجلوكوز غير المائي المذاب في الماء فموياً [الشكل المصغر من اختبار تحمل السكر الفموي oral glucose tolerance test (OGTT)]، أو عشوائية random plasma glucose يتم الحصول عليها بصرف النظر عن الحالة الإطعامية (ADA, 2021). يعرض الجدول 1 وتعليقاته المعطيات والشروط المطلوبة لتشخيص الداء السكري وحالات ما قبل السكري prediabetes التي يجب الاهتمام بها.

يمتاز الخضاب السكري عن قياس سكر البلازما بكونه يعكس مستويات الأخير خلال 10-12 أسبوعاً قبل قياسه (Nathan, Turgeon, & Regan, 2007) وبإمكانية إجرائه في أي وقت بصرف النظر عن الحالة الإطعامية وحالة الكرب، وهذا ما جعله الأفضل في تقييم مدى ضبط سكر الدم إلا في الحالات والأمراض التي تسبب تغيير قيمه دون أن يكون للداء السكري علاقة بذلك [مثل اعتلالات الخضاب وفاقا الدم وانحلاله وزيادة

الجدول 1: معايير تشخيص الداء السكري وحالات ما قبل السكري (ADA, 2021).

1) تشخيص الداء السكري
$126 \leq \text{FPG}$ (ملغ/دل (7.0 ممول/ل)
أو
$200 \leq 2\text{-h PG}$ (ملغ/دل (11.1 ممول/ل) في سياق OGTT الذي يجب إجراؤه وفق تعليمات منظمة الصحة العالمية (إعطاء 75 غراماً من الجلوكوز المذاب في كأس من الماء)*
أو
سكر البلازما العشوائي $200 \leq$ (ملغ/دل (11.1 ممول/ل) بوجود أعراض فرط سكر الدم التقليدية أو نوبة فرط سكر الدم
أو
$\text{HbA1c} \leq 6.5\%$ (48 ممول/ل). يجب إجراء الاختبار في مختبر يستخدم طريقة أجازها البرنامج الوطني لتعبير الخضاب السكري (The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)، وتم تعييرها وفق تجربة ضبط السكري ومضاعفاته (Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*

2) تشخيص حالات ما قبل السكري

اضطراب السكر الصيامي (IFG): $100 - 125$ (ملغ/دل (5.6 - 6.9 ممول/ل)
أو
اضطراب تحمل السكر (IGT): $140 - 199$ (ملغ/دل (7.8 - 11.0 ممول/ل) خلال OGTT
أو
$\text{HbA1c} = 5.7 - 6.4\%$ (39 - 47 ممول/ل)

* في حال غياب الأرقام التي تدل على فرط صريح في سكر الدم، فإن التشخيص يتطلب الحصول على نتائج غير سوية في عينتين منفصلتين.

التسكر glycation (الكحولية وقصور الكلى المزمن) أو نقص التسكر (الأسبيرين والفيتامينات C و E) واستئصال الطحال أو ضخامته ومتلازمة عوز المناعة المكتسب وغسيل الكلى وعوامل أخرى كالحمل والعرق والإثنية وفرط البيليروبين وفرط ثلاثيات أسيل غليسيرول الدم] (WHO, 2011). ومع ذلك توجد عدة عوامل تُحد من استخدامه في تشخيص الداء السكري بما في ذلك ضعف تعبير طرائق قياسه وارتفاع ثمنه وعدم توافره في الكثير من الأوضاع والبلدان فقيرة الموارد فضلاً عن منع استخدامه في التشخيص في حالات عديدة يوضحها الجدول 2، وكلها يحدث فيها تغيير في قيمه لا يعود إلى ضبط سكر الدم (بركات, 2019a).

1.4 تصنيف الداء السكري

تساهم عوامل عديدة في تحديد نمط الداء السكري بما في ذلك العمر والوزن واختبارات عديدة كالاختبارات التي تكشف الآلية المناعية وقت تشخيص النمط الأول حيث تتراوح 70-90% من الحالات مع زيادة الأضداد الذاتية الموجهة ضد خلايا بيتا البنكرياسية مثل أضداد نازعة كربوكسيل حمض الغلوتاميك glutamic acid decarboxylase (GAD65) أو مستضد الجزر-2 islet antigen-2 أو الأنسولين أو الناقل (ZnT8). كما تلعب الاختبارات التي تكشف الارتباطات المورثية وقياس الببتيد C في حالة الصيام وبعد التحريض بإعطاء الغلوكاغون حقناً وغيرها في تحديد نمط الداء السكري (ADA, 2021; Eisenbarth, 2007; WHO, 2019b).

يعرض الجدول 3 موجزاً لتصنيف أنماط الداء السكري المعتمد من قبل منظمة الصحة العالمية WHO واتحاد السكري العالمي ADA، وهو يضع الداء السكري في خمس فئات فضلاً عن الفئة المرتبطة بالحمل. ومن

الجدول 2: حالات لا يكون فيها استخدام الخضاب السكري مناسباً لتشخيص الداء السكري (بركات, 2019a).

- الأطفال واليافعين
- المشتبه بإصابتهم بالنمط الأول من الداء السكري بأي عمر كانوا
- المرضى الذين لم يمض على بدء أعراض السكري عندهم أكثر من شهرين
- السكري المشتبه به عند مصابٍ بمرض حاد
- المرضى الذين يتناولون أدوية قد ترفع سكر الدم كالستيروئيدات
- مرضى الإصابات البنكرياسية الحادة
- الحمل
- وجود العوامل الوراثية أو الدموية أو المرتبطة بالمرض والتي تؤثر في الخضاب السكري وقياسه

المعروف أنّ أهم هذه الأنماط وأكثرها شيوعاً هو النمط الثاني من الداء السكري T2DM (يشكل نحو 90-95% من الحالات) يليه النمط الأول T1DM. وقد تم إلغاء التسميتين السابقتين لهذين النمطين، وهما، على التوالي، السكري غير المعتمد على الأنسولين NIDDM والسكري المعتمد على الأنسولين IDDM لأن كلا النمطين سيحتاج تدبيره إلى الأنسولين جزئياً أو كلياً (ADA, 2021; Ogurtsova et al., 2022; WHO, 2019b).

توجد تغيرات على هذين النمطين الرئيسيين من الداء السكري عند الأطفال واليافعين مع بعض

التقاطعات في الصورة السريرية

لهما. وحتى العقود الماضية، كان

T1DM هو التشخيص الأكثر

شيوعاً لحالات الداء السكري

الجديدة عند من تقل أعمارهم عن

18 عاماً، ولكن T2DM أصبح

الآن أكثر انتشاراً، وتجاوز معدل

وقوع T2DM معدل وقوع النمط

الأول في اليافعين من مجموعات

عرقية معينة مثل الهنود

الأمريكيين. والتشخيص التفريقي

بين النمطين لا يكون دائماً واضحاً

وقاطعاً بشكل مباشر في المريض

الشاب (Styne, 2016). يوضح

الجدول 4 بعض النقاط التفريقية

بين النمطين.

الجدول 3: تصنيف الداء السكري (ADA, 2021; WHO, 2019b).

1. النمط الأول من الداء السكري (Type 1 diabetes mellitus (T1DM)
2. النمط الثاني من الداء السكري (Type 2 diabetes mellitus (T2DM)
3. الأشكال الهجينة من الداء السكري (Hybrid forms
• الداء السكري بطيء التطور المتوسط بالمناعة عند البالغين Slowly evolving immune-mediated diabetes of adults
• النمط الثاني من الداء السكري المؤهب لفرط الكيتون Ketosis prone T2DM
4. أنماط نوعية أخرى (Other specific types
• السكري أحادي المورثة (Monogenic
– عيوب أحادية المورثة في وظيفة الخلايا بيتا
– عيوب أحادية المورثة في عمل الأنسولين
• أمراض البنكرياس الإفرازية الخارجية (exocrine
• الاضطرابات الصماوية (Endocrine disorders
• المُحدثة بالأدوية أو المواد الكيميائية (Drug- or chemical-induced
• العدوى
• أشكال نوعية غير شائعة من السكري المتوسط بالمناعة
• immune-mediated diabetes
• متلازمات وراثية أخرى تترافق أحياناً مع السكري
5. السكري غير المُصنّف (Unclassified diabetes
• يجب استخدام هذه الفئة مؤقتاً عندما لا توجد فئة تشخيصية واضحة
تماماً وقت تشخيص السكري
6. فرط سكر الدم الذي يُكتشف لأول مرة في أثناء الحمل
• الداء السكري في الحمل (Diabetes mellitus in pregnancy
• الداء السكري الحُملي (Gestational diabetes mellitus (GDM)

الجدول 4: نقاط تفريقية بين نمطي الداء السكري الأكثر شيوعاً (Styne, 2016).

النمط	T1DM	T2DM
فرط الكيتون	نعم	أحياناً
الأنسولين	منخفض	سوي إلى مرتفع
البيتيد C	منخفض	سوي إلى مرتفع
الأضداد المناعية إيجابية	إيجابية	سلبية
الوراثة	فردانية sporadic	عائلية Familial
العيب	مناعة ذاتية؛ قصور خلايا بيتا	مقاومة أنسولين موروثية وقصور خلايا بيتا يتفاقم مع البدانة
سريراً	مريض نحيل مع فقدان وزن	مريض زائد الوزن، وربما يحدث نقص وزن حديث

1. 4. 1 النمط الأول من الداء السكري

رغم عدم توافر المعطيات حول النزعات العالمية لمعدلي انتشار prevelance ووقوع incidence هذا النمط من السكري (WHO, 2019b)، تشير المعطيات القادمة من العديد من البلدان مرتفعة الدخل إلى زيادة سنوية بين 3 و4% في معدل وقوعه في مرحلة الطفولة (Patterson et al., 2009; Patterson et al., 2019). ورغم كونه أكثر شيوعاً في

مرحلة الطفولة، فهو يمكن أن يبدأ عند البالغين حيث تصل نسبة البالغين بين المصابين به إلى نحو 84% (Control & Prevention, 2014).

يتباين معدل الإصابة السنوية بالنمط T1DM كثيراً وفقاً للعمر والمنطقة الجغرافية ودخل البلد. يكون هذا المعدل في الفئتين العمريتين 5-9 و10-14 سنة أعلى منه في الفئة العمرية 15-19، وهو أعلى في البلدان مرتفعة الدخل مقارنة مع البلدان متوسطة الدخل ومنخفضته رغم ندرة المعلومات الواردة من البلدان الأخيرة؛ وربما يعود هذا الارتفاع إلى العوامل البيئية ونمط الحياة والنشاط البدني والنظام الغذائي المرتبط بزيادة الناتج المحلي للأفراد (Gomber et al., 2022).

تلعب الآلية المناعية الذاتية الدور الرئيس في الأمراض حيث يوجد على الأقل نوعان من الأضداد المناعية الذاتية التي تهاجم الخلايا بيتا في البنكرياس وتدمرها مما يؤدي إلى انعدام إفراز الأنسولين (ADA, 2021). وقد يكون التمييز بين النمطين الأول والثاني عند البالغين صعباً، والخطأ في تصنيف النمط الأول على أنه نمط ثانٍ، والعكس بالعكس، قد يؤثر على تقديرات الانتشار والوقوع (Atkinson, Eisenbarth, & Michels, 2014).

يكون معدل تدمير الخلايا بيتا سريعاً في بعض الأفراد وبطيئاً في البعض الآخر (Hagopian et al., 1993)، ويُلاحظ شكل T1DM سريع الترقى عادةً في الأطفال ولكن قد يحدث أيضاً في البالغين. وقد يكون الحمض الكيتوني أول مظهر من مظاهر المرض السريرية عند بعض المرضى، وخاصة الأطفال واليافعين (Rewers et al., 2008). أما البعض الآخر فقد يكون لديهم ارتفاع سكر الدم متوسط الشدة يمكن أن يترقى سريعاً إلى ارتفاع شديد لسكر الدم و/أو الحمض الكيتوني بوجود العدوى أو الشدة. ويحتفظ بعض المرضى، خاصة البالغين، بوظيفة الخلايا بيتا المتبقية فتكون كافية للوقاية من الحمض الكيتوني لسنوات عديدة (ADA, 2021). وفي وقت ظهور الصورة السريرية الكلاسيكية للنمط الأول، يكون إفراز الإنسولين قليلاً أو معدوماً، ويمكن الاستدلال على ذلك من مستويات الببتيد C المنخفضة أو غير القابلة للكشف في الدم أو البول (Madsbad, 1980; Krarup, Regeur, Faber, & Binder, 1980).

يوازي معدل وجود البدانة عند مرضى T1DM زيادة معدلها في عموم السكان (WHO, 2019b). ويوجد التواسط المناعي للعملية الإمبراضية في 70-90% من مرضى T1DM عند التشخيص، ويبدو ذلك من خلال زيادة الأضداد الذاتية الموجهة ضد خلايا بيتا البنكرياسية (الموجهة ضد نازعة كربوكسيل حمض الغلوتاميك GAD65 أو مستضد الجزيرة-2 (IA-2) IA-2b أو الناقل ZnT8 أو الأنسولين) والارتباط مع المورثات التي تضبط الاستجابات المناعية (DQB و DQA) (ADA, 2021; Eisenbarth, 2007). كما أن ارتفاع منسوب كتلة الجسم ونمط الحياة الخامل يزيد من مقاومة الأنسولين وبالتالي إجهاد الخلايا بيتا وتحفيز استجابة مناعية ذاتية مع زيادة الاستماتة الخلوية للخلايا بيتا (Gomber et al., 2022).

يتم تشخيص T1DM بإيجابية اثنين من الاختبارات المناعية، كما تستخدم هذه الاختبارات للمسح عند أقارب المصابين بالنمط الأول من الداء السكري للكشف عن احتمال إصابتهم بالداء السكري أو تأخير الإصابة به وأيضاً من أجل إجراء الاستشارة الوراثية (ADA, 2021).

1. 4. 2 النمط الثاني من الداء السكري

يمثل 90-95% من حالات السكري، وتوجد أعلى النسب في البلدان منخفضة الدخل ومتوسطته. إنه مشكلة

صحية عالمية شائعة وخطيرة تطورت بفعل التغيرات الثقافية والاقتصادية والاجتماعية السريعة، والجمهرات السكانية المعمرة، وزيادة مناطق التمدن غير المخطط لها، وتغيرات العادات الغذائية كزيادة استهلاك الأطعمة المصنعة والمشروبات المحلاة بالسكر، والبدانة، وانخفاض النشاط البدني، وأنماط الحياة والسلوكيات غير الصحية، وسوء تغذية الجنين، وزيادة تعرض الجنين لفرط سكر الدم في أثناء الحمل. وهو أكثر شيوعاً في البالغين حيث يعتبر من أمراض منتصف العمر وكبار السن وهو نادر نسبياً عند الأطفال واليافعين، لكنه بدأ يتزايد عند هذه الفئة العمرية على مدى العقدين الماضيين في جميع أنحاء العالم، ونسبة T2DM أقل بكثير في العقد الأول من العقد الثاني من العمر (ADA, 2021; Singh et al., 2013; WHO, 2016b, 2019b)، وتوازت زيادة حدوثه مع تزايد نسبة البدانة وزيادة الوزن عند الأطفال واليافعين وغيرهم من الفئات العمرية (Ogurtsova et al., 2022; H. Wu et al., 2022).

المعالجة بالأنسولين ليست ضرورية للبقاء survival عند معظم الأشخاص الذين يعانون من T2DM، ولكن قد يكون الأنسولين ضرورياً لخفض سكر الدم لتجنب المضاعفات المزمنة. والحالة غالباً ما تبقى دون تشخيص لسنوات عديدة لأن فرط سكر الدم ليس وخيماً بما يكفي لإثارة أعراض ملحوظة للداء السكري. ومع ذلك فهؤلاء الأشخاص معرضون أكثر لخطر الإصابة بالمضاعفات الوعائية الكبيرة والدقيقة (U. P. D. S. Group, 1995; Yoon et al., 2006).

هناك العديد من العوامل التي تزيد اختطار T2DM ومنها العمر والبدانة وأنماط الحياة غير الصحية وسوابق السكري الحملي GDM ومتلازمة المبيض متعدد الكيسات وارتفاع الضغط الشرياني واضطراب شحيمات الدم والعرق والإثنية. حيث هناك جمهرات سكانية معينة لديها ارتفاع نسبة الإصابة بالنمط الثاني من الداء السكري مثل الأمريكيين الأصليين وسكان جزر المحيط الهادئ والسكان في الشرق الأوسط وجنوب آسيا (ADA, 2021; Polonsky, Sturis, & Bell, 1996; Zimmet et al., 2001). وغالباً ما يرتبط أيضاً بقوة مع العامل العائلي، وربما الوراثة أو الاستعداد الوراثي (Stumvoll, Goldstein, & van Haften, 2005; Zimmet et al., 2001)، بيد أن الوراثة في T2DM معقدة وليست معرفة بوضوح رغم أن الدراسات توحي بأن بعض المتغيرات الوراثية الشائعة

فيه تحدث بين كثير من المجموعات العرقية والجمهرات السكانية (ADA, 2021; Fuchsberger et al., 2016). بالإضافة إلى زيادة مظاهر الحياة المدنية مما زاد من تناول الأطعمة غير الصحية وقلل من النشاط الفيزيائي (Ogurtsova et al., 2022).

الحماض الكيتوني نادر الحدوث في T2DM عند الأطفال واليافعين، لكن عندما يُصادف فإنه عادة ما ينشأ بالتزامن مع الإجهاد من مرض آخر مثل العدوى والتهاب عضلة القلب أو بعض الأدوية مثل الكورتيكوستيرويدات (ADA, 2021; Newton & Raskin, 2004; Umpierrez et al., 1995). وقد يحدث السبات بفرط التناضح hyperosmolar coma، وخصوصاً عند المسنين (Pasquel & Umpierrez, 2014).

إن اضطراب وظيفة الخلايا بيتا ضروري لتطور T2DM، ويعاني الكثيرون من المرضى من نقص نسبي في الأنسولين، وتزداد مستويات الأنسولين المطلقة في وقت مبكر من المرض مع وجود مقاومة الأنسولين؛ يعاني معظم مرضى T2DM من زيادة الوزن أو البدانة، والتي تسبب مقاومة الأنسولين أو تزيدها (Bogardus, Lillioja, Mott, Hollenbeck, & Reaven, 1985; Stumvoll et al., 2005). وكثير من أولئك الذين لا يعانون من البدانة المفرطة وفقاً لمعايير مُنسب كتلة الجسم Body Mass Index (BMI) لديهم زيادة في نسبة الدهون المتركة غالباً في منطقة البطن (البدانة الحشوية visceral adiposity) بالمقارنة مع غير المصابين بالسكري (ADA, 2021; Mooy et al., 1995; Ogurtsova et al., 2022).

يشكل الداء السكري أحادي المورثة 1-4% من حالات السكري عند الأطفال واليافعين ومن الصعب تحديد النسبة بدقة نظراً لتكلفة ومحدودية توافر التسلسل المورثي والدراسة الوراثية لذلك يعد علم الوراثة الجزيئية مفيد في زيادة دقة التشخيص وتزويد المرضى بالعلاج الأنسب والأكثر فعالية (H. Wu et al., 2022).

1.5 تنميط الداء السكري

رغم محدوديته، والصعوبات العملية في تطبيقه، قدمت مجموعة خبرة في منظمة الصحة العالمية دليلاً إرشادياً سريرياً عملياً للأطباء لتنميط الداء السكري وتحديد نوعه عند ظهوره للمرة الأولى، ويضم الخطوات العملية

التالية (ADA, 2021; WHO, 2019b):

1. تأكيد التشخيص عند الفرد غير العرضي

2. استبعاد الأسباب الثانوية للداء السكري

3. دراسة الأمور التالية التي قد تساعد في تمييز الأنواع الفرعية:

العمر عند التشخيص القصة العائلية

وجود ملامح المتلازمة الاستقلابية وخصائصها موجودات الفحص البدني، خصوصاً وجود البدانة

4. ملاحظة وجود فرط كيتون الجسم ketosis أو الحمض الكيتوني ketoacidosis أو غيابهما

5. إجراء اختبارات تشخيصية إذا كانت متوافرة (الأضداد الذاتية للخلايا بيتا، الببتيد C).

قد لا يكون التحديد القطعي لنوع فرعي ممكناً وقت ظهور الأعراض، والتصنيف قد يصبح ممكناً فقط مع مرور الوقت كما هو الحال، على سبيل المثال، عندما يتطلب تدبير سكر الدم إعطاء الأنسولين لفترة طويلة. نتيجة لذلك، ينبغي رصد الفرد ومراجعة مدى ملاءمة تصنيف الداء السكري بانتظام، وخصوصاً في الأفراد دون المميزات التقليدية لأنواع السكري (WHO, 2019b).

1. 5. 1 العمر عند التشخيص كدليل على الأنواع الفرعية للسكري

فيما يلي عرض لأنواع الداء السكري الفرعية التشخيصية الرئيسة حسب العمر المعتاد عند التشخيص، والمجموعة الأكثر تغايراً وعرضة للخطأ في التصنيف هي مجموعة الشباب الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و 40 سنة (Tuomi et al., 2014; WHO, 2019b):

1. 5. 1. 1 أ منذ الولادة وحتى 6 أشهر

أنواع الداء السكري هي الداء السكري الوليدي أحادي المورثة (العابر أو الدائم)، وهو الغالب، والنمط الأول من الداء السكري (وهو نادر) (ADA, 2021). يجري التشخيص الأكيد للنمط أحادي المورثة بالاختبارات المورثة فقط، فإذا كانت غير ممكنة، سيحدد التقييم الدقيق للسياق السريري الطبيعة المؤقتة للداء أو عدم الحاجة للعلاج بالأنسولين. وبينما يحدث في الغالب قبل 6 أشهر من العمر، فالداء السكري الوليدي قد يبدأ بعد 12 شهراً من العمر؛ أما T1DM فهو نادر للغاية في السنة الأولى من العمر (Edghill et al., 2006; Iafusco et al., 2002).

1. 5. 1. ب من 6 أشهر إلى أقل من 10 سنوات

قد يكون الداء السكري هنا T1DM أو الداء السكري الوليدي أحادي المورثة (العابر أو الدائم) أو T2DM. النوع الأكثر شيوعاً في هذه الفئة العمرية هو T1DM، وتشخيصه مرتبط نسبياً مباشرة بالأفراد أسوياء الوزن الذين يحضرون بحالة حمض كيتوني بعمر 10 سنوات فأقل مع إيجابية الأضداد الذاتية. أما T2DM (حتى عند البدنيين) والداء السكري أحادي المورثة (عدا الداء السكري الوليدي وطفرة كيناز الجلوكوز GCK) فكلهما نادرٌ قبل البلوغ (ADA, 2021; WHO, 2019b).

1. 5. 1. ج بين 10 سنوات و25 سنة

قد يكون الداء السكري هنا T1DM أو T2DM أو الداء السكري الوليدي أحادي المورثة. تختلف المعدلات النسبية لأنواع المختلفة من الداء السكري في هذه الفئة العمرية حسب المجموعة العرقية. يحدث ظهور T2DM في الشباب غالباً خلال العقد الثاني من العمر مع وجود قصة عائلية قوية عند أقارب الدرجة الأولى والثانية. وفي حين أن جميع الجماعات العرقية يمكن أن تُصاب، فانتشاره أقل بكثير في الجمهرات من أصل أوروبي. وهو الشكل السائد للداء السكري عند الشباب في بعض البلدان (90% في هونغ كونغ، 60% في اليابان، 50% في تايوان). ويتغير وجود البدانة باختلاف العرق، وهي توجد في جميع الأشخاص تقريباً الذين يعانون من T2DM الذي يبدأ في الشباب في الولايات المتحدة وأوروبا. وعلى النقيض من ذلك، فإن نصف الأطفال الآسيويين المصابين بهذا النمط أسوياء الوزن. وقد يتنوع أول ظهور لهذا النمط عند الشباب بين ارتفاع سكر الدم دون أعراض يتم كشفها بالتحري أو في أثناء الفحص السريري الروتيني، وبين الحمض الكيتوني والذي يصل إلى نحو 25% من المرضى (Rosenbloom, 2003)، أو حالة فرط التناضح بفرط سكر الدم (Phil Zeitler, Haqq, 2011). والملاحظ التي ترجح تشخيص T2DM هي زيادة الوزن أو البدانة والعمر فوق 10 سنوات وقصة عائلية قوية للإصابة بـ T2DM والشواك الأسود acanthosis nicricans والمستوى السوي أو المرتفع للبيتيد C وغياب الأضداد الذاتية للجزيرة البنكرياسية (ADA, 2021; WHO, 2019b).

تبلغ قمة عمر تشخيص مرضى السكري أحادي المورثة نحو 15-20 سنة (مشتق من معطيات

الإحالات في المملكة المتحدة) (Beverley Shields & Colclough, 2017)، ويجب أخذ هذا النمط بالحسبان في هذه الفئة العمرية. وقد تم وضع نماذج التنبؤ السريري التي يمكن استخدامها للتمييز بين الأنماط الثلاثة هذه من الداء السكري عند الأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 1 و 35 سنة (BM Shields et al., 2012). وهي متوافرة على

الموقع: www.diabetesgenes.org

1. 5. 2 التشخيص التفريقي لحالة فرط كيتون الجسم أو الحمض الكيتوني

قد يكون الداء السكري هنا من:

النمط الأول أو النمط الثاني المعزز لفرط كيتون الجسم

أو النمط الثاني شبابي البدء أو النمط الثاني بالغى البدء

يكون الحمض الكيتوني السكري وقت التشخيص هو العرض المُستعلن عند نحو 25% من المشخصين بالداء السكري قبل سن العشرين، لكنه يتغير ضمن الجمهرات وفيما بينها. ويتناقص الانتشار مع تقدم العمر من 37% عند الأطفال بعمر 0-4 سنوات إلى 15% بعمر 15-19 سنة. وانتشار الحمض الكيتوني السكري أعلى بكثير في الأشخاص الذين يعانون من T1DM (نحو 30%) مقارنة مع T2DM (نحو 10%). إلا أنه تم الإبلاغ عن نسب أعلى (نحو 20%) في T2DM شبابي البدء في الولايات المتحدة (Rewers et al., 2008).

ينبغي النظر في إمكانية الإصابة بالنمط الثاني المعزز لفرط كيتون الجسم لدى البالغين من جميع الأعراق (باستثناء جمهرات القوقازيين) الذين تكون الحالة المستعنة عندهم فرط كيتون الجسم، ولكن على خلاف ذلك لديهم معظم ميزات T2DM. ومع ذلك، لا يمكن إثبات التشخيص إلا بمرور الوقت (Sobngwi & Gautier, 2002; Sobngwi, Mauvais-Jarvis, Vexiau, Mbanya, & Gautier, 2002).

1. 6 الآلية الإمراضية للنمط الثاني من الداء السكري

تتمحور إمراضية الداء السكري عموماً حول إفراز الأنسولين وكميته ونوعية عمله ومدى إنجازها. وبينما يكون الخلل الوظيفي للخلايا بيتا في جزر لانغرهانس في البنكرياس هو البداية عند مرضى T1DM، قد يتأخر هذا

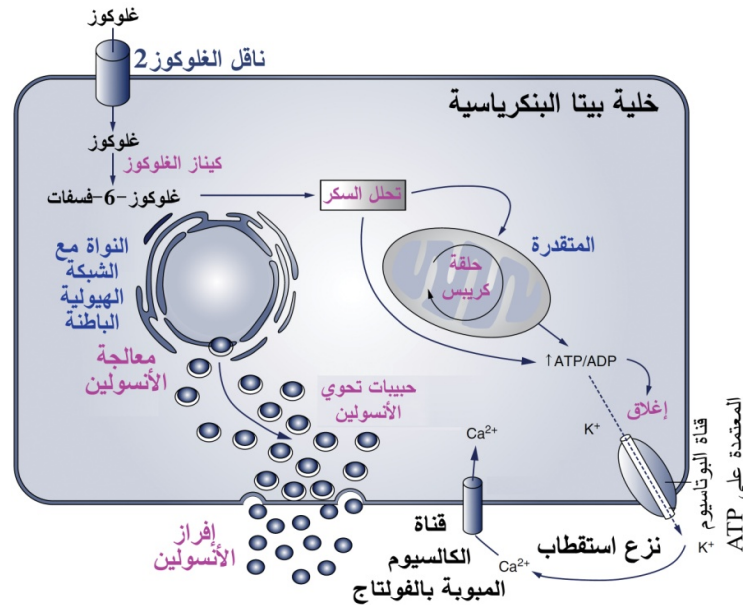
1.6.1 بنية الأنسولين وتخليقه وإفرازه

[illegible]

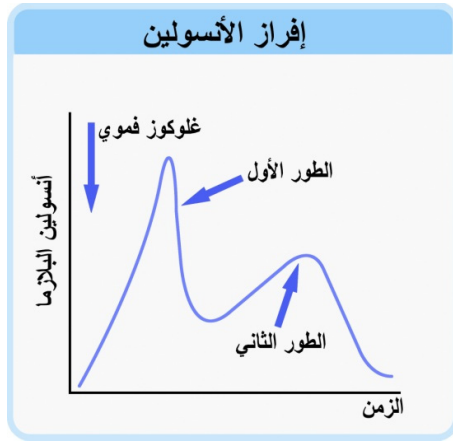
الشكل 2: بنية طليعة الأنسولين عند الإنسان. يحدث أول شطر بواسطة إنزيم شبيه بالتريسين (السهمان غير المظموئين)، يليه عمليات شطر يتواسطها إنزيم شبيه بالكربوكسي ببتيداز (الأسهم المظموسة) فينتج الأنسولين المثوي المتغاير (AB، باللون الأزرق) والببتيد الرابط (C، الجزء غير الملون) (بركات، 2019b).

النهاية الكربوكسيلية. تقوم الشبكة الهيولية الباطنة بإزالة ببتيدي الإشعار و تشكيل الجسور ثنائية السلفيد المناسبة لتتكون **طليلة الأنسولين** proinsulin. تخضع طليعة الأنسولين لعمليات شطر ببتيدي في مواقع نوعية (الأسهم في الشكل 2) تؤدي إلى تشكيل كميات متساوية مولياً من الأنسولين الناضج والببتيدي C يتم تخزينها في جهاز غولجي ضمن حويصلات إفرازية حتى يتم إفراز محتوياتها بآلية الإيماس exocytosis تحت تأثير عوامل مختلفة أهمها الجلوكوز (بركات, 2019b).

إن أهم محرض لإفراز الأنسولين من حويصلاته في البنكرياس إلى الدم هو ارتفاع تركيز جلوكوز الدم وما يتبعه من تغييرات داخل الخلايا بيتا من جزر لانغرهانس (الشكل 3)، وهو ما يسمى إفراز الأنسولين المحرض بالجلوكوز (GIIS). فعندما يرتفع سكر الدم بعد الوجبة، يتم إدخاله إلى خلايا بيتا بالانتشار المُيسَّر facilitated diffusion بواسطة ناقل الجلوكوز GLUT2 غير المعتمد على الأنسولين. ويلعب إنزيم كيناز الجلوكوز الدور الرئيس في إشعار إفراز الأنسولين من خلال زيادة مستوى الجلوكوز-6- فسفات داخل الخلية وبالتالي زيادة استقلابه (تحلل السكر وحلقة كريبس) وإنتاج كميات كبيرة من الطاقة تؤدي إلى رفع نسبة ATP إلى ADP داخل الخلية بيتا. يرتبط ATP مع قنوات البوتاسيوم المعتمدة على النوكليوتيد ATP (ATP-dependent K^+ channels) فيغلقها ويمنع تدفق البوتاسيوم إلى خارج الخلية مما يقود إلى



الشكل 3: استجابة خلية بيتا البنكرياسية السوية لتدفق الجلوكوز والأحداث التي تقود إلى إفراز الأنسولين المحرض بالجلوكوز (Ambler et al., 2020).



الشكل 4: يتم إفراز الأنسولين المُحرَّض بالغلوكوز على طورين (بركات، 2019a).

نزع استقطاب الغشاء الخلوي. يؤدي هذا الأخير إلى فتح قنوات الكالسيوم المُبوبة بالفولتاج -voltage-gated calcium channels فتتدفق شوارد الكالسيوم الحرة سريعاً إلى داخل الخلية بيتا البنكرياسية ليرتفع تركيزها في العصارة الخلوية وتحرض إفراز الأنسولين من الحويصلات الإفرازية في الخلايا بيتا إلى الشعيرات الدموية في الجزر البنكرياسية

(Lenzen, 2014, 2021; Styne, 2016; Thomas, Kapoor, Velavan, & Vasan, 2018).

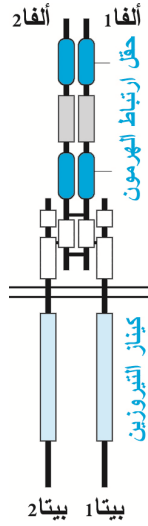
إنَّ الآلية المذكورة آنفاً مسؤولة عن الطور الأول من إفراز الأنسولين الذي يتم على طورين (الشكل 4). وتقوم عدة مستقبلات أخرى (غير ATP) تنتج عن استقلاب الغلوكوز بتحريض الطور الثاني من إفراز الأنسولين. تسمى هذه المستقبلات بالإشعارات المُضخمة amplifying signals وتشمل كلاً من التميم NADPH (ينتج بشكل رئيس عن سبيل بنتوز الفسفات) وGTP (من حلقة كريبس) ومالونيل التميم (أ) والحموض الدهنية (الناجمة عن تراكم السيترات واستقلابه) والغلوتامات (الناجم عن استقلاب ألفا-كيتو الغلوتارات) (Lenzen, 2014, 2021).

تستطيع أيضاً مختلف الحموض الأمينية والكيثونية زيادة إفراز الأنسولين بالآلية المذكورة أعلاه من خلال زيادة تركيز ATP في الخلايا بيتا البنكرياسية. كما تقوم بعض الهرمونات والنواقل العصبية بتعديل GHIS

الجدول 5: بعض معدلات إفراز الأنسولين المُحرَّض بالغلوكوز (Seino, Shibasaki, & Minami, 2015).

المنشطات	المثبطات
- الببتيد-1 الشبيه بالغلوكاغون	- الغريلين
- الغلوكاغون	- السوماتوستاتين
- الأدرينالين (المستقبلات بيتا2 الأدرينية)	- الأدرينالين (المستقبلات ألفا2 الأدرينية)
- عديد الببتيد المنمي للأنسولين والمعتمد على الغلوكوز GIP	- النورأدرينالين (المستقبلات ألفا2 الأدرينية)
- أسيتيل الكولين	- الحموض الدهنية طويلة السلسلة (أكثر من 12 ذرة كربون)

تنشيطاً أو تنشيطاً من خلال إحداث تغييرات داخل خلوية (كزيادة الكالسيوم أو cAMP) تنتهي بتعديل إفراز الأنسولين (الجدول 5) (Lenzen, 2021; Seino et al., 2018; Thomas et al., 2015).



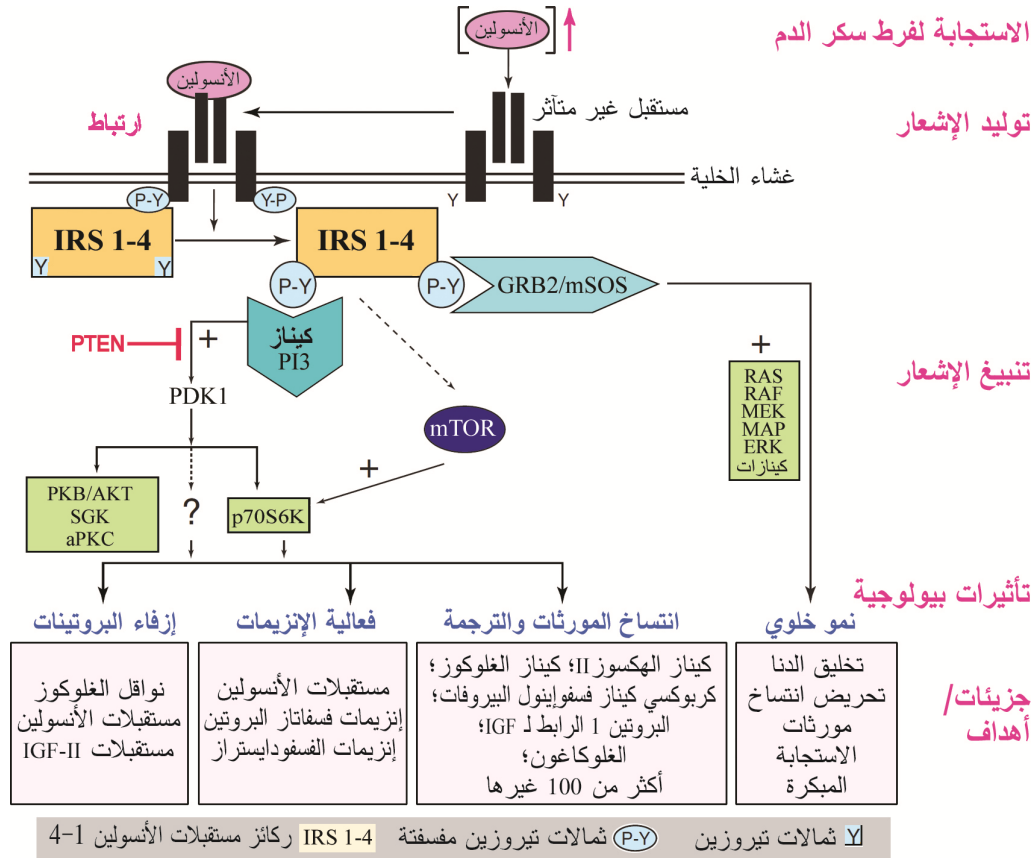
الشكل 5: بنية مستقبلات الأنسولين: بروتين سكري متغاير رباعي الوحدات (بركات, 2019b).

1. 6. 2 آلية عمل الأنسولين: الإشعار

مستقبل الأنسولين Insulin Receptor بروتين سكري مربع متغاير (الشكل 5) يتكون من أربع سلاسل ببتيدية (2 ألفا و 2 بيتا) ترتبط فيما بينها بالروابط ثنائية السلفيد. وفي حين تقع السلسلتان ألفا خارج الغشاء الخلوي، وهما المسؤولتان عن ربط الأنسولين، تعبر السلسلتان بيتا الغشاء الخلوي، ويحتوي الجزء داخل الخلوي من كل منهما فعالية كيناز التيروسين tyrosine kinase التي تقود تنشيطها إلى ابتداء سلسلة من الأحداث (الإشعار signaling) تقود في النهاية إلى إنجاز وظائف الأنسولين داخل الخلية (Thomas et al., 2018; Weil, 2023).

ومن البروتينات المحورية في توسط سبل إشعار الإنسولين مجموعة بروتينات تسمى ركائز مستقبلات الأنسولين (Insulin-Receptor Substrates (IRS)، وهي مجموعة من البروتينات داخل الخلية توجد في الهيولى وتساهم في نقل إشعار الأنسولين من خارج الخلية إلى داخلها. توجد في الأحياء أربعة أنواع من هذه البروتينات تم إعطاؤها الأرقام من 1 إلى 4. توجد الأنواع IRS1 و IRS2 و IRS4 في البشر والنوع IRS3 في القوارض. ويتم التعبير عن IRS1 و IRS2 على نطاق واسع من الخلايا البشرية، أما IRS4 فهو محصور في أنسجة محددة ومتخصص بالنمو والتطور ويكون مكبوتاً عند البالغين (Ikink & Hilkens, 2017; Sun et al., 1991; M. White & C. R. Kahn, 2021).

يوضح الشكل 6 سبل الإشعار المختلفة المعروفة تقليدياً للأنسولين مع نتائجها البيولوجية. عندما يرتفع تركيز الأنسولين في الدم نتيجة فرط سكر الدم، يرتبط الأنسولين مع مستقبله على سطح الخلية فيبدأ شلال من الأحداث داخل الخلية (الإشعار وتنبيهه) يمكن تلخيصها فيما يلي (Weil, 2023):



الشكل 6: سبل الإشعار التقليدية للأنسولين ووظائفه. يوضح الشكل أهم سبيلين وهما سبيل تفعيل كيناز MAP وسبيل تفعيل PDK1 الذي يفعل عدة بروتينات إشعارية أخرى (Weil, 2023).

aPKC: كيناز البروتين C غير النموذجية atypical protein kinase C؛ ERK: الكيناز المنظمة بالإشعار خارج الخلوي؛ GRB2: البروتين 2 الرابط لمستقبلات عامل النمو growth factor receptor binding protein 2؛ IGF-II: عامل النمو الثاني الشبيه بالأنسولين؛ MAP kinase: كيناز البروتين المُفعّل بالتقل (أو الانقسام الفتيلي)؛ MEK: كيناز MAP وكيناز ERK؛ mSOS: الشبيه الثديي لمورثة الصباغ البصري السابع؛ mTOR: الهدف الثديي للراباميسين؛ p70S6K: البروتين p70 أو كيناز البروتين S6 الرباسي؛ PDK1: الكيناز 1 المعتمدة على الفسفواينوزيتيدات؛ PI-3 kinase: كيناز ثلاثي فسفات فسفاتيديل الإينوزيتول؛ PKB: كيناز البروتين B؛ PTEN: شبيه الفسفاتاز والتينسين المخبون من الصبغي 10؛ KIN: كيناز الساركومة الليفية المتروية سريعاً؛ KIN: كيناز فيروس الساركومة الفأرية؛ SGK: الكيناز المنظمة بالمصل والقشرانيات السكرية.

- يقود ارتباط الأنسولين بمستقبلاته إلى تنشيط فعالية كيناز التيروسين الداخلية المتضمنة في الوحدتين بيتا من

المستقبل، وهو الحدث الأولي للإشعار. يقود هذا التنشيط إلى زيادة فسفة ثملات التيروسين (تحويل التيروسين

Y إلى التيروسين المفسف Y-P) ضمن المستقبل ذاته.

- يرتبط واحد أو أكثر من جزيئات IRS إلى المستقبل المحتوي على ثملات التيروسين المفسف فتخضع ثملات

التيروسين في IRS للفسفة أيضاً وبشكل نوعي. ويحدث تأثر IRS مع المستقبل المُفعّل بواسطة حقلين

بروتينيين وظيفيين هما حقل مضاهي البليكسترين المطرافي الأميني N-terminal pleckstrin homology

- (PH) والحقل الرابط للتيروزين المفسفت phosphotyrosine binding (PTB) domain.
- تعمل ثملالات التيروزين المفسفت في IRS على تجنيد العديد من بروتينات الإشعار المفصلية الأخرى التي تقود إلى سبل إشعار منفصلة:
 - كيناز الإينوزيتيدات (كيناز ثلاثي فسفات فسفاتيديل الإينوزيتول PI-3 kinase) الذي ينشط سبل إشعار كيناز AKT (كيناز AKR المشتقة من الخط الخلوي للورم التوتي؛ AKR: الخزين A من الذرية K من الفئران المولدة في معهد روكفلر).
 - البروتين 2 الرابط لمستقبلات عامل النمو (GRB2) الذي يرتبط مع بروتين إشعار يسمى الشبيه الثديي لمورثة الصباغ البصري السابع (mSOS) mammalian son of sevenless. يقوم الأخير بمبادلة GDP مع ATP ليفعل البروتين RAS الذي يفعل عدة بروتينات إشعارية أخرى تقود إلى وظائف النمو الخلوي (سبل إشعار البروتين المُفعّل بالتقتل أو الانقسام الفتيلي MAP؛ أيمن الشكل 6).
 - الهدف الثديي للراباميسين mTOR والذي يقود تفعيله إلى تفعيل البروتين p70 أو كيناز البروتين S6 الريباسي (p70S6K) p70 ribosomal protein S6 kinase وربما بروتينات أخرى ليست معروفة بعد.
 - تقود شلالات الإشعار الثلاثة إلى تفعيل إنزيمات مختلفة من الكيناز والفسفاتاز والفسفودايستراز والجيتياز GTPase وعوامل أخرى تنتهي إلى إنجاز وظائف الأنسولين البيولوجية (الشكل 6) (Weil, 2023).

1. 6. 3 نتائج إشعار الأنسولين (وظائفه)

يؤدي تفعيل سبل إشعار الأنسولين السابقة إلى مجموعة من الاستجابات الخلوية التي يمكن تقسيم نتائجها إلى مجموعتين: التأثيرات المحدثّة للتقتل (التأثيرات البيولوجية) والتأثيرات الاستقلابية المسؤولة عن تزويد الجسم بالطاقة. تنتج معظم التأثيرات المحدثّة للتقتل عبر تفعيل سبل الإشعار Ras ← MAPK (الشكل 6) الذي يقود إلى زيادة الانتساخ وتخليق الدنا وينشط الانقسام الخيطي، وبالتالي يعزز نمو الخلايا وتكاثرها ويزيد البقايا ويثبط الاستماتة الخلوية. وبهذه التأثيرات يعزز الأنسولين صحة خلايا بيتا البنكرياسية. ويمكن للأنسولين القيام بالتأثيرات المحدثّة للتقتل أيضاً عبر ارتباطه بمستقبلات عامل النمو الأول الشبيه بالأنسولين IGF-1R وتفعيلها

مما يعزّز تكاثر الخلايا وتمايزها وهجرتها الضرورية لتحقيق النمو والتطور السويين للخلايا، وكذلك يعزّز تكاثر الخلايا السرطانية وبُقيها (Jitrapakdee & Forbes, 2011; Rahman et al., 2021; M. F. White & C. R. Kahn, 2021). أما التأثيرات الاستقلابية للأنسولين فغايتها الرئيسة هي تزويد الجسم بالطاقة عن طريق استتباب المغذيات، والكبد والعضلات الهيكلية والنسيج الشحمي هي الأنسجة الثلاثة الرئيسة المستهدفة من عمل الأنسولين في هذا السياق (Rahman et al., 2021).

• التأثيرات الاستقلابية للأنسولين على مستوى الكبد

يسهم الأنسولين في خفض سكر الدم بعد الوجبات من خلال تحفيز عدة سبل استقلابية في الكبد (تحلل السكر وتخليق الغليكوجين) وتنشيط سبل أخرى (استحداث الجلوكوز وتحلل الغليكوجين). وهو أيضاً ينشط خزن الفائض من جلوكوز الغذاء على شكل ثلاثيات أسيل الغليسيرول TAG بعد تحويله إلى حموض دهنية وجليسرول. ويقوم الأنسولين بتنظيم وظيفة الكبد بطريقة مباشرة عن طريق تنشيط سبل إشعاره ومنها السبيل $Akt \leftarrow PI3K \leftarrow IRS$ (الشكل 6)، وبطريقة غير مباشرة، تشمل تنشيط إفراز البنكرياس للجلوكاغون وتنشيط تحلل الدهون وتأثيره على منطقة تحت المهاد، وهذا كله يؤثر على إنتاج الجلوكوز في الكبد (Jitrapakdee & Forbes, 2011; Rahman et al., 2021).

• التأثيرات الاستقلابية على مستوى العضلات الهيكلية

تشكل العضلات نحو 50% من وزن الجسم وتضم ثلثي بروتيناته، وتحتاج كفاءةً عملها إلى مصدر مستمر للطاقة يأتي بشكل رئيس من السكريات والدهون. يؤدي ارتفاع مستويات الجلوكوز بعد تناول الوجبة إلى إفراز الأنسولين من البنكرياس وارتفاع مستوياته في الدم، وهذا بدوره سيؤدي إلى إفناء ناقل الجلوكوز GLUT4 (المعتمد على الأنسولين) إلى غشاء الخلايا العضلية، وبالتالي دخول سريع للجلوكوز إلى داخل الخلايا واستخدامه عن طريق تنشيط العديد من الأنزيمات فيزداد إنتاج الطاقة. كما يحفز الأنسولين تخليق الغليكوجين في الخلايا العضلية عبر تفعيل مخلقة الغليكوجين، وينشط عملية تحلل الغليكوجين وارتفاع الجلوكوز، وهذا ما يفسر ترافق الإصابة بالنمط الثاني من الداء السكري مع ضعف العضلات ووظائفها ونقص حجمها مما يؤثر

سلباً على استقلاب الجلوكوز. كما يقوم الأنسولين بتقليل استخدام الدهون، وعلى مستوى المتقدرات يقوم أيضاً بضبط كمية الحموض الأمينية والدهنية غير المؤسرة والجلوكوز وإنتاج الطاقة (Jitrapakdee & Forbes, 2011; Rahman et al., 2021; Thorn et al., 2013; T. Wang, Wang, Hu, Huang, & Chen, 2020).

• التأثيرات الاستقلابية على مستوى النسيج الشحمي

النسيج الشحمي مسؤول عن خزن الدهون لتأمين حاجة الجسم من الطاقة، وخصوصاً في حالة المخصصة. ويؤدي الأنسولين وظيفة مهمة في هذه العملية، حيث يؤدي إشعار الأنسولين إلى زيادة قبط الجلوكوز من الخلايا الشحمية عبر الناقل GLUT4، وبالتالي يحفز تحلل الجلوكوز وتخليق الدهون بدءاً من نواتج هذا التحلل كما يثبط تحلل الدهون (Rahman et al., 2021). ويحفز الأنسولين تخزين الدهون المخزنة في الكبد والموجودة في الدم على شكل بروتينات شحمية وضيعة الكثافة VLDL في خلايا النسيج الشحمي (Jitrapakdee & Forbes, 2011; T. Wang et al., 2020).

• التأثيرات الأخرى للأنسولين

على مستوى الدماغ: تستخدم خلايا الدماغ الجلوكوز باستمرار لإنتاج الطاقة والقيام بالوظائف الفيزيولوجية، حيث أظهرت الدراسات أن تنبغ إشعار الأنسولين يلعب دوراً أساسياً في استقلاب الجلوكوز في الحصين ومناطق أخرى من القشر كالغدة الصنوبرية واللوزة والنخامى مما يحسن لدونة مشابك العصبونات وقوتها، ويؤثر في وظائف الدماغ المرتبطة بالمزاج والمعرفة والذاكرة والسلوك وإن ضعف هذه الوظائف شائع لدى مرضى T2DM والبدانة الذين تزداد لديهم مقاومة الأنسولين (Rahman et al., 2021; T. Wang et al., 2020).

يؤدي تنشيط إشعار الأنسولين عند ارتباطه بمستقبلاته على مستوى خلايا البطانة الوعائية (السبيلان PI3K و MAPK) إلى تحسين وظيفة هذه الخلايا عبر زيادة إنتاج أكسيد النتريك والذي بدوره يوسع الأوعية الدموية مما يزيد من تدفق الدم وبالتالي زيادة قبط الجلوكوز من قبل خلايا الأنسجة خاصة في النسيج العضلي (Vicent et al., 2003)، وأي نقص في مستويات أكسيد النتريك سيزيد احتمال حدوث الخلل البطاني وبالتالي ازدياد الكرب التأكسدي عبر زيادة أنواع الأكسجين التفاعلية ROS والعوامل الالتهابية التي تؤهب لاختطار

التصلب العصيدي ومرض القلب الإقفاري وفرط ضغط الدم (Rahman et al., 2021).

كما يلعب الأنسولين دوراً في تحسين الاستقلاب في الكلية بما في ذلك استقلاب الجلوكوز حيث أن ارتفاع الجلوكوز في الدم يؤدي إلى تطور اعتلال الكلية السكري والذي يمكن أن يتباطأ أو أن ينعكس بالعلاج بالأنسولين. وفي الجلد ينظم الأنسولين الاستقلاب في خلايا الجلد وقد لوحظ نقص حساسية الأنسولين عند مرضى الصدفية والعدّ، وفي العظام يساهم في تنظيم تشكيل العظم بالتوازن بين عمل بانيات العظم وكاسرات العظم ويضعف الالتهاب المرتبط بهشاشة العظام (Rahman et al., 2021).

1. 6. 4 دور الالتهاب في إمراضية النمط الثاني من الداء السكري

الالتهاب هو استجابة الجهاز المناعي للمنبهات الضارة (العوامل الممرضة والأذية النسيجية والمركبات السامة) من خلال تحرير السيتوكينات الخلوية من الكريات البيضاء أهمها الإنترلوكينات كالإنترلوكين 1 والإنترلوكين 6 وعامل نخر الورم ألفا TNF- α Tumor necrosis factor- α . وهذه السيتوكينات تحث الكبد على زيادة إنتاج وإطلاق بروتينات الطور الحاد بما فيها البروتين التفاعلي CRP reactive protein - c والفيبرينوجين وبروتينات المتممة، بهدف التخلص من هذه المنبهات وتقليل أذيتها (L. Chen et al., 2018; Zorena, Jachimowicz-Duda, Ślęzak, & Mrugacz, 2020).

تقود الحالة الالتهابية إلى زيادة مقاومة الأنسولين واضطرابات استقلابية تتطور في النهاية إلى النمط الثاني من الداء السكري (Gregor & Hotamisligil, 2011; Harvey, Boudreau, & Stephens, 2020; H. Li et al., 2021)، وتتم هذه الزيادة بعدة آليات كإنقاص عدد مستقبلات الأنسولين ونواقل الجلوكوز الحساسة للأنسولين، وتنشيط إشارات التنبيه للأنسولين وتنشيط المستقبل غاما المنشط بمكاثّر الجسيمات البيروكسية PPAR γ peroxisome proliferatoractivated receptor gamma مع زيادة إنتاج السيتوكينات مما سيؤدي إلى اضطراب الحالة الاستقلابية، وبالتالي سيزيد من مقاومة الأنسولين في أعضاء أخرى كالعضلات والكبد، وسيؤدي إلى ارتفاع مستويات جلوكوز الدم، وتنشيط إفراز الأنسولين والدخول في حلقة مغلقة (Harvey et al., 2020)، وربما تؤدي زيادة ROS إلى نقص إفراز الأنسولين عبر تنشيط الناقل GLUT-2 في غشاء الخلية بيتا البنكرياسية، والتي

ستقود مع فرط غلوكوز الدم إلى تطور الالتهاب في كل من الخلايا بيتا البنكرياسية والأنسجة المحيطة وزيادة إفراز السيتوكينات الالتهابية وهذه بدورها ستزيد مقاومة الأنسولين وتؤدي إلى تطور T2DM وترقيه (Zorena et al., 2020).

تزداد الواسمات الالتهابية في مصل الأطفال واليافعين المصابين بالداء السكري (Azizian et al., 2016;)
 (C. Kim et al., 2006; Schmidt et al., 2015)؛ وهناك بيانات عديدة على وجود مكون التهابي مهم في الآلية
 الأمراض للتمط الثاني من الداء السكري (Donath & Shoelson, 2011). فقد وجد بعض الباحثين زيادة
 الواسمات الالتهابية في مصل المصابين به من الأطفال (Reinehr & Roth, 2018) واليافعين (Reinehr et al., 2016)،
 مما يوحي بأن الظاهرة الالتهابية تحدث في كل الأعمار ويبرر المزيد من استقصائها عند الجمهرة الأقل
 دراسة، وهي الأطفال. ركزت البحوث خلال العقد الأخير على العوامل الجائلة في الدوران والمساهمة في
 الاضطرابات الاستقلابية والالتهابية في النمط الثاني من الداء السكري بما في ذلك الواسمات الالتهابية
 (Chawla, Nguyen, & Goh, 2011; Ouchi, Parker, Lugus, & Walsh, 2011; Y. Qiao et al.; Xia Wang et al., 2013)
 والمحركات العضلية (الميوكينات myokines) الجديدة مثل الإريسين irisin (Pedersen & Febbraio, 2012; Reinehr & Roth, 2018).

1. 6. 5 دور مقاومة الأنسولين في أمراض النمط الثاني من الداء السكري

مقاومة الأنسولين هي اضطراب الاستجابة البيولوجية لإشعار الأنسولين في الأنسجة الهدفية والذي ينجم عن
 عيوب قبل المستقبلات (طفرات على مستوى الأنسولين) أو نقص التعبير عنها على سطح الخلايا أو بعدها
 (خلل تنبيغ الإشعار). ينجم عن ذلك كله زيادة إنتاج الأنسولين من الخلايا بيتا البنكرياسية كآلية معاوضة فيتراكم
 الأخير في الدم مع نقص قبط الغلوكوز من قبل الخلايا وفرطه في الدم (Jitrapakdee & Forbes, 2011; Vettor, 2005; Milan, Rossato, & Federspil, 2005).

والاضطراب في عمل الأنسولين يقود إلى ضعف قدرة الأنسولين على تفعيل قبط الغلوكوز من قبل الخلايا بسبب
 نقص عمل النواقل GLUT4 وازياد استحداث الغلوكوز وتحلل الغليكوجين في الكبد وزيادة تحلل الدهون مما

يسبب فرط الغلوكوز واضطراب الشحميات وتطور البدانة وT2DM (ومقاومة الأنسولين السبب الرئيس له) وتطور المتلازمة الاستقلابية والأمراض القلبية الوعائية وبعض أنواع السرطانات (Ndisang, Vannacci, & Rastogi, 2017).

1.7 مضاعفات النمط الثاني من الداء السكري

يتصف الداء السكري بتأثيرات ومضاعفات نوعية طويلة الأمد منها اعتلال الشبكية السكري retinopathy واعتلال الكلية السكري nephropathy واعتلال الأعصاب السكري neuropathy. المصابون بهذا الداء معرضون أيضاً لاختطار أكبر للإصابة بأمراض أخرى كالأمراض القلبية الوعائية (اعتلال العضلة القلبية السكري وتضخم البطين الأيسر وتصلب الشرايين) والدماغية والساد العيني وتشحم الكبد غير الكحولي وغيرها، فضلاً عن بعض الأمراض العدوائية infectious كاللدرن tuberculosis (Jitrapakdee & Forbes, 2011; Ogurtsova et al., 2022; WHO, 2019a). أظهرت إحدى الدراسات أن هذه المضاعفات النوعية للسكري أعلى عند الشباب الذين تقل أعمارهم عن 20 عاماً مقارنة بأقرانهم المصابين بالنمط الأول للمدة ذاتها، وكذلك كان معدل انتشار الأمراض القلبية الوعائية أعلى بثلاث مرات عند الأطفال واليافعين الذين لديهم T2DM مقارنة مع الذين لديهم T1DM (H. Wu et al., 2022). كما بينت دراسة أخرى ازدياد معدل الوفيات بسبب الأمراض القلبية الوعائية عند اليافعين بعمر 15-19 عاماً ولديهم T2DM خاصة في حال ترافقه مع البدانة (Pastore et al., 2020).

الحُمَاض الكيتوني السكري Diabetic ketoacidosis ومتلازمة فرط التناضح بفرط سكر الدم (أو فرط التناضح غير الكيتوني) hyperosmolar hyperglycemic syndrome هما أكثر التظاهرات السريرية وخامة للداء السكري عند الأطفال واليافعين، وهما حالتان مهددتان للحياة فقد تقودان إلى التجفاف والسبات والموت إن غابت المعالجة الفعالة (WHO, 2019a). ورغم أن فرط التناضح يقتصر على مرضى النمط الثاني من الداء السكري، وخصوصاً المسنين (Pasquel & Umpierrez, 2014)، يكثر حدوث الحُمَاض الكيتوني في النمط الأول (نحو 30%) مقارنة بالنمط الثاني (نحو 10%) حيث غالباً ما يترافق حدوثه في النمط الثاني مع الكرب أو مرض مشارك آخر؛ أما بين مرضى النمط الثاني الذي يبدأ باكراً فتبلغ هذه النسبة 20% (ADA, 2021; Rewers et al., 2021).

(2008; WHO, 2019a).

تسهم الآلية الالتهابية في حدوث اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة وتشكل التصلب العصيدي في سياق النمط الثاني من الداء السكري، حيث تلتصق الوحيدات بخلايا البطانة الوعائية وتحرر السيتوكينات فتؤدي إلى زيادة CRP في الدم مما يزيد التصاق البالعات بالبطانة ومن ثم انسدادها عبر خلاياها. هذا بالإضافة إلى اندخال كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDL-C تحت البطانة الوعائية مما يؤدي إلى تشكيل اللويحة العصيدية المسؤولة عن زيادة المراضة والوفاة عند مرضى T2DM، وتعتبر المستويات المرتفعة للبروتين CRP في المصل من أكثر المؤشرات الحيوية استخداماً في الوقت الحالي لتقييم الحالة الالتهابية في الجسم والتي تعد عامل اختطار مهم في الأمراض القلبية الوعائية (Bian et al., 2014; Zorena et al., 2020).

1. 8 علاج النمط الثاني من الداء السكري

يهدف علاج النمط الثاني من الداء السكري بالدرجة الأولى إلى ضبط مستويات الجلوكوز في الدم ويعد الميتفورمين الخيار الأول وقد يشارك مع الأنسولين في حال نقص مستوياته حيث أن تدهور الخلايا بيتا في البنكرياس أسرع عند الأطفال واليافعين مقارنة بالبالغين، ويجب تطبيق نظام غذائي صحي متوازن فقير بالسعرات الحرارية وبالسكريات وغني بالخضار والفواكه بالإضافة إلى تطبيق نظام رياضي صحي وتحسين نمط الحياة لديهم خاصة في حال ترافق الداء السكري مع زيادة الوزن أو البدانة (Magliano & Boyko, 2021; Rahman et al., 2021; Phil Zeitler et al., 2014).

الفصل (2) البدانة عند الأطفال واليافعين

Obesity in Children & Adolescents

2. 1 التعريف والتظاهرات والأهمية

البدانة اضطراب استقلابي متعدد العوامل ينجم عن التفاعل بين العوامل البيولوجية والوراثية والبيئية والسلوكية المترتبة على نمط الحياة، وهي تتميز بتراكمٍ شاذٍ للدهون المعتدلة في النسيج الشحمي داخل البدن كنتيجة لتناول كميات من الكالوري (السعرات الحرارية) أكثر من الحاجة الفعلية للجسم وبشكل غير متناسب مع إنفاق الطاقة (Kansra, Lakkunarajah, & Jay, 2021; Lissner & Heitmann, 1995) وإطلاق زائد للأديبوكينات الفعالة بيولوجياً (Zorena et al., 2020).

الفيزيوجيا المرضية للبدانة معقدة جداً، وهي مزيج من مجموعة عوامل فردية ومجتمعية، فعلى مستوى الفرد تتداخل العوامل الفيزيولوجية والوراثية والبيولوجية في التأثير على العادات الغذائية أما على مستوى المجتمع فتؤثر الأسرة والعوامل الاجتماعية والاقتصادية على هذه العادات، وكذلك زيادة وزن الأم الحامل والسكري الحلي والتدخين في فترة الحمل قد تزيد من احتمال البدانة لدى المولود (Jebeile, Kelly, O'Malley, & Baur, 2022; Nittari G, 2021). وتشمل العوامل البيولوجية الهرمونات واللبتيدات والنواقل العصبية والتنبيهات الحسية للشم والبصر والتذوق ومحور القناة الهضمية والجراثيم المعوية، وجميعها تؤثر في مركز الشبع والجوع في الدماغ وبالتالي تؤثر على الشهية. أما العوامل الوراثية فتشمل الطفرات أحادية أو متعددة المورثات حيث أن 3% من الأطفال الذين يعانون من البدانة لديهم طفرات في مورثة اللبتين أو في مورثة مستقبل اللبتين. وبينت الدراسات أن التغيرات الوراثية تتفاعل مع البيئة وتؤدي إلى زيادة احتمال تطور البدانة. كما أظهرت الدراسات أن الأطفال الذين يعانون من البدانة لديهم تنوع وراثي يؤدي إلى زيادة تناول الطعام وتخزين الدهون وضعف الاستقلاب وانخفاض النشاط البدني. كما تؤدي اضطرابات الغدد الصم إلى تطور كل من زيادة الوزن والبدانة عند الأطفال واليافعين كقصور الغدة الدرقية ومتلازمة كوشينغ ونقص هرمون النمو (Jebeile et al., 2022; Kansra et al., 2021).

البدانة ليست مشكلة صحية وحسب، وإنما اجتماعية واقتصادية ونفسية، نظراً لارتباطها بالكثير من الأمراض المزمنة (النمط الثاني من الداء السكري وأمراض القلب الإقفارية وارتفاع الضغط الشرياني والاكنتاب) وزيادة الإنفاق على علاج هذه الأمراض ومضاعفاتها (Zorena et al., 2020).

2.2 وبائيات البدانة عند الأطفال واليافعين

البدانة واحدة من المشكلات الصحية العشر الأولى الأكثر خطورة في العالم، ولم تعد حكراً على البلدان المتقدمة وإنما في البلدان النامية أيضاً (Zorena et al., 2020)، وتشكل تحدياً كبيراً للصحة العامة في العالم، وتزداد نسبة انتشارها باطراد عند الأطفال واليافعين على الرغم من وجود ركود في انتشارها عند الأطفال ما قبل سن المدرسة (Weihsrauch-Blüher et al., 2018). وتشير التقديرات العالمية في عام 2019 إلى أن أكثر من 38 مليون طفل ممن تقل أعمارهم عن 5 أعوام يعانون من زيادة الوزن أو البدانة، وأكثر من 340 مليون طفلٍ يافعٍ ممن تتراوح أعمارهم بين 5 - 19 عاماً لديهم زيادة وزن أو بدانة و 398000 طفل بعمر 5 - 9 أعوام يعانون من زيادة الوزن في أوروبا بنسبة 1 لكل 3 أطفال (Gawel, Hall, Siatkowski, Grabowska, & Zwierzchowska, 2024)، وكان أعلى معدل انتشار للبدانة عند الأطفال في عام 2016 في دول البحر الأبيض المتوسط بنسبة تتراوح من 7.6-13.8% لكلا الجنسين (Nittari G, 2021). نسبة البدانة عند الإناث أعلى منها عند الذكور، وهي تتزايد بشكل مقلق عند اليافعين (Bibiloni, Pons, & Tur, 2013; D. P. Kumar, Koka, Li, & Rajagopal, 2019)، فعلى الصعيد العالمي، ازداد معدل انتشار البدانة عند الأطفال واليافعين بعمر 5 - 19 عاماً على مدى العقود الخمس الماضية من 0.7 إلى 5.6% لدى الإناث ومن 0.9 إلى 7.8% لدى الذكور (Jebeile et al., 2022). يزداد معدل انتشار زيادة الوزن والبدانة لدى الأطفال واليافعين أكثر في البلدان ذات الدخل المتوسط والمنخفض مقارنة مع ذات الدخل المرتفع نظراً لارتباطه بالوضع الاقتصادي والاجتماعي، حيث أن نسبة انتشار البدانة عند أطفال الأسر ذات الدخل والتعليم المنخفضين والبطالة المرتفعة هي 23 - 33% بسبب العوائق التي تحول دون النشاط البدني وتحسين النظام الغذائي والحالة الصحية العامة (Nittari G, 2021). وكان معدل انتشار البدانة أكبر من 20% في دول الشرق الأوسط وشمال إفريقيا عام 2016، وفي عام 2019 قدر الاتحاد العالمي للبدانة

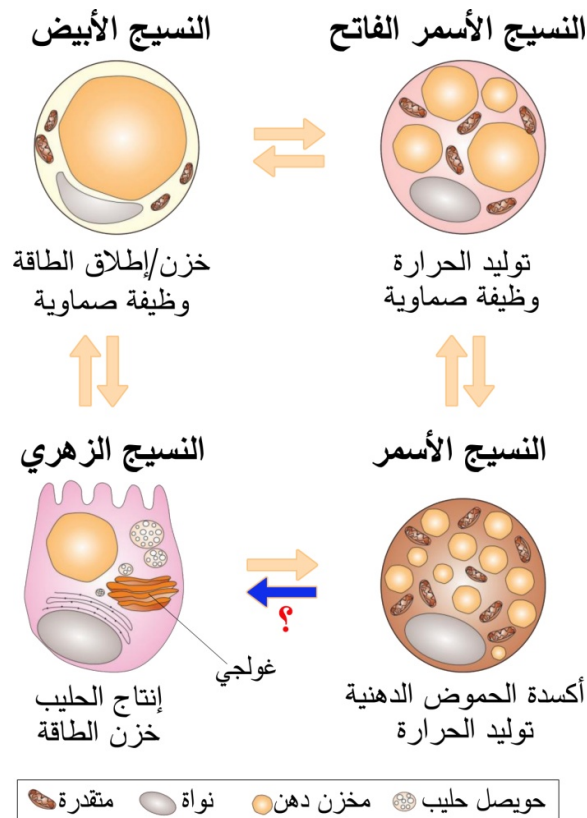
.(2022

2. 3 بنية النسيج الدهني وأنواعه

النسيج الدهني هو أحد الأنسجة الضامة، ويتألف بشكل رئيس من الخلايا الدهنية مع خلايا ليفية ومناعية وبطانية وعائية بالإضافة إلى الأوعية الدموية. وهو يعتبر من الغدد الصم حيث يفرز العديد من الهرمونات المهمة (Szablewski, 2019)، ويحتوي على مجموعة من مستقبلات الهرمونات كهرمون النمو والكورتيزول

والكاتكولامينات والأنسولين، وبالتالي تقوم

الأنسجة الدهنية بثلاث وظائف رئيسة هي
خزن الشحوم وتوازن الاستقلاب واستتباب
الغلوكوز (Harvey et al., 2020). ويمكن
تصنيف النسيج الدهني بناءً على بنية خلاياه
الدھنية ووظيفتها ومورفولوجيتها إلى الأنواع
التالية (الشكل 7):



الشكل 7: أنواع الخلايا (الأنسجة) الشحمية وأهم وظائفها. تشير الأسهم البنية الفاتحة إلى قابلية التحول بين الخلايا الشحمية المختلفة، ويشير السهم الأزرق إلى فرضية تحتاج للإثبات (Zorena et al., 2020).

المتقدرات (الشكل 7). يكون الاستقلاب في هذا النوع منخفضاً وتتضمن وظائفه خزن الطاقة الزائدة على شكل ثلاثيات أسيل الغليسيرول Triacylglycerol TAG وحماية الأعضاء من الأذية الميكانيكية وإطلاق المحركات الدهنية (الأديبوكينات adipokines أو السيتوكينات الدهنية adipocytokines) التي تنظم مختلف العمليات البيولوجية بما في ذلك التفاعلات الالتهابية (Fenzl & Kiefer, 2014; Lee, Mottillo, & Granneman, 2014; Moonen, Nascimento, & van Marken Lichtenbelt, 2019; Szablewski, 2019). يتوضع هذا النوع في المنطقة الحشوية مما يزيد من احتمال الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية، ويتراكم تحت الجلد فيكون مسؤولاً عن زيادة مقاومة الأنسولين (Szablewski, 2019).

ب) النسيج الدهني الأسمر (البنّي) Broun: يحدث فيه توليد الحرارة بشكل رئيس، وبالتالي تكمن أهميته في الحفاظ على درجة حرارة الجسم. تختلف خلايا هذا النوع شكلياً عن النسيج الأبيض فهي متعددة الأضلاع ومتغيرة الأقطار وتحتوي على العديد من قطيرات الدهون الصغيرة ونواة ذات موقع مركزي مع كمية كبيرة من السيتوبلازما وعدد كبير من المتقدرات (الشكل 7). يكثر عند الأجنة وحديثي الولادة ويقل عند البالغين، ويتوضع في القسم العلوي من الجسم (Cinti, 2019; Szablewski, 2019). وتُستخدم الدهون الموجودة فيه بشكل أساسي في الفسفرة الأكسدية وتوليد الحرارة. يتم التعبير عن البروتين الأول الفاك للاقتزان UPC-1 (ويُسمى أيضاً مولد الحرارة thermogenin) في أغشية متقدرات النسيج البنّي، ويلعب دوراً مهماً في هذه العمليات التي تتم في النسيج الأسمر (Lidell, Betz, & Enerbäck, 2014; Moonen et al., 2019; Schulz & Tseng, 2013)، ويزداد هذا الدور بالتعرض للبرد وبالتمارين الرياضية (Cinti, 2019) لأن التعرض للبرد يؤدي إلى أكسدة TAG المخزنة في النسيج الدهني للحصول على الحرارة ثم يعاد قبط الحموض الدهنية من الدم مع زيادة قبط للغلوكوز لتعويض الفاقد من TAG (Cinti, 2019; Maliszewska & Kretowski, 2021). وينشط هذا الدور أيضاً بتأثير الجراثيم وبتنشيط المستقبلات الأدرينالية، فهذه العوامل تؤدي إلى تنشيط المستقبلات المنشطة بمكاثرات الجسيمات البيروكسية (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) والتي تعمل على تعزيز توليد الحرارة وتنشيط عمليات الفسفرة الأكسدية (Lidell et al., 2014; Maliszewska).

ويعلم النسيج البني دوراً مهماً في التنظيم الهرموني والتأثير المضاد للالتهاب عن طريق إفراز مجموعة من الأديوكينات والاستجابة لتحريض الهرمونات (Corrêa, Heyn, & Magalhaes, 2019). ويمكن للنسيج الدهني الأبيض (خاصة النسيج الدهني الحشوي) أن يتحول إلى البني عبر عملية تسمى التسمير (Browning (Corrêa et al., 2019)

ت) **النسيج الدهني الأسمر الفاتح (البيج Beige)**: هو مرحلة وسيطة بين النسيج الأبيض والبني، وتكون خلاياه شبيهة بخلايا النسيج البني من حيث توضع القطيرات الدهنية وعدد المتقدرات (الشكل 7) (Zorena et al., 2020).

ث) **النسيج الدهني الزهري Pink**: تكون الخلايا غير متميزة، وهي مرحلة انتقالية من النسيج الدهني البني إلى الأبيض وبالعكس، فقد يتحول النسيج الأبيض إلى بني في بعض الحالات مثل البرد والتمارين الرياضية العضلية (Cinti, 2019). كما توجد خلايا هذا النسيج في غدة الثدي في فترة الحمل والإرضاع وتسمى الخلايا الغدية بالخلايا الدهنية الزهرية (الشكل 7) (Zorena et al., 2020).

2. 4 تشخيص البدانة عند الأطفال واليافعين

يعتبر **منسب كتلة الجسم BMI** المقياس المستخدم في الوقت الحاضر لتحديد معايير القياسات الجسمية (الأنثروبومترية) كالوزن والطول عند الأطفال واليافعين كدلالة على زيادة الوزن والبدانة، كما استُخدم على نحو واسع كعامل اختطار لانتشار الكثير من المشاكل الصحية، ويتم حسابه (كغ/م²) عن طريق تقسيم الوزن مقدراً بالكيلوغرام على مربع الطول مقدراً بالمتر (Nuttall, 2015) وتوجد طرائق أخرى لتحديد زيادة الوزن والبدانة عند هذه الفئة العمرية لكنها مكلفة وغير متوفرة بسهولة كقياس سماكة الجلد والمعاقلة الكهربائية الحيوية وقياس امتصاص الأشعة السينية (Kansra et al., 2021).

يتم تصنيف الوزن وفق BMI إلى أربع مجموعات حسب WHO (Committee, 1995) وهي الوزن الناقص Underweight (BMI أقل من 18.5 كغ/م²) والوزن السوي Normal (BMI بين 18.5 و 24.9 كغ/م²) والوزن الزائد Overweight (BMI من 25 لغاية 29.9 كغ/م²) والبدانة Obesity (BMI يساوي أو يزيد عن 30 كغ/م²).

أما عند الأطفال واليافعين فيتم التصنيف حسب الشرائح المئوية percentiles وفق ما يلي (CDC, 2018):
 الوزن الناقص (BMI أقل من الشريحة 5%) والوزن السوي (BMI بين الشريحتين 5% و 85%) والوزن الزائد (BMI بين الشريحتين 85% و 95%) والبدانة (BMI يساوي أو يزيد عن الشريحة 95%).
 ومن القياسات الأخرى غير المباشرة للبدانة قياس سماكة التنية الجلدية وقياس نسبة محيط الخصر إلى الورك (Garrow, 1996).

2. 5 اختلاطات البدانة عند الأطفال واليافعين

الوزن الزائد والبدانة هما من عوامل الاختطار المهمة للمراضة والوفيات في كثير من الأمراض كارتفاع التوتر الشرياني والأمراض القلبية الوعائية والنمط الثاني من الداء السكري ومتلازمة المبيض متعدد الكيسات (Khan et al., 2020; Sperrin, Marshall, Higgins, Renehan, & Buchan, 2016; Zorena et al., 2020) وبعض الخباثات حيث بينت الدراسات أن إنقاص الوزن يمكن أن يخفف من الإصابة بالخباثات (Corrêa et al., 2019) والكبد الدهني غير الكحولي واضطراب شحميات الدم وتوقف التنفس في أثناء النوم والبلوغ المبكر واضطراب الطمث عند اليافعات بالإضافة إلى المشاكل النفسية كالاكتئاب والقلق وضعف الثقة بالنفس (Kansra et al., 2021).
 يزداد معدل حدوث الأمراض القلبية الوعائية عند اليافعين الذين يعانون من البدانة وخاصة بزيادة الدهون في منطقة البطن، وأكثر الشعوب عرضة لهذه الاختلاطات هي أمريكا اللاتينية وجنوب شرق آسيا وحوض البحر المتوسط والشرق الأوسط (Jebeile et al., 2022; Weihrach-Blüher et al., 2018).

2. 6 البدانة والالتهاب

تفيد الدراسات بأن البدانة الحشوية والالتهاب داخل النسيج الشحمي الأبيض (وهو ما توجي به زيادة مستويات السيتوكينات الالتهابية عند البدنيين) يمكن أن يكونا مرحلة حاسمة في المساهمة في ظهور مقاومة الأنسولين والنمط الثاني من الداء السكري والتصلب العصيدي (Kennedy, Martinez, Chuang, LaPoint, & McIntosh, 2005; Vettor et al., 2008).

استجابة الجهاز المناعي للمنبهات الضارة (العوامل الممرضة والأذية النسيجية والمركبات السامة) ستؤدي إلى تحرير السيتوكينات الخلوية من الكريات البيضاء. وهذه السيتوكينات تحث الكبد على زيادة تخليق وتحرير بروتينات الطور الحاد، بما فيها البروتين التفاعلي c-reactive protein CRP والفيريونوجين وبروتينات المتممة، لتقويض هذه المنبهات الضارة (L. Chen et al., 2018; Zorena et al., 2020). يوجد في النسيج الدهني نوعان من البالعات macrophages هما M1 وM2. تعزز البالعات M1 إفراز السيتوكينات الالتهابية وزيادة اللقاويات مما يعزز الآلية الالتهابية ويزيد مقاومة الأنسولين ويؤمن بيئة ملائمة للورم الخبيث. أما البالعات M2 فتعزز المناعة وتعزز عملية التسمير (Corrêa et al., 2019; Harvey et al., 2020).

تعتبر البدانة حالة التهابية تحت سريرية منخفضة الشدة مما يقود إلى مقاومة الأنسولين واضطرابات استقلابية تتطور في النهاية إلى النمط الثاني من الداء السكري (Gregor & Hotamisligil, 2011; Harvey et al., 2021). حيث تؤدي زيادة إنتاج السيتوكينات الالتهابية إلى اضطراب الاستقلاب وخلل في وظيفة المنقدرات وزيادة تحلل الدهون وبالتالي ارتفاع الحموض الدهنية الحرة في الدم (السمية الشحمية) والتي ستتراكم في أعضاء أخرى كالعضلات والكبد وخلايا بيتا البنكرياسية مما سيزيد من مقاومة الأنسولين في العضلات واستحداث الغلوكوز في الكبد واضطراب وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية مع زيادة الالتهاب فيها (Harvey et al., 2020; M. F. White & C. R. Kahn, 2021). وتزداد الواصمات الالتهابية في مصل الأطفال والياfeين المصابين بزيادة الوزن والبدانة (Azizian et al., 2016; C. Kim et al., 2006; Schmidt et al., 2015). وهناك بيانات عديدة تدعم فرضية أن الحالة الالتهابية المرتبطة بزيادة الوزن والبدانة تبدأ في الطفولة المبكرة وتستمر وتترقى بعدها (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; Singer & Lumeng, 2017).

تلعب الآلية الالتهابية دوراً مهماً في اعتلال الأوعية الدقيقة والتصلب العصيدي، ففي الالتهابات تلتصق الوحيدات بخلايا البطانة الوعائية فتطلق السيتوكينات الالتهابية ويزداد CRP في الدم ويزداد انسداد البالعات عبر خلايا البطانة الوعائية، وكذلك يزداد اندخال البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDL-C تحت البطانة الوعائية فيعمل مع البالعات الرغوية على تشكيل اللويحة العصيدية (Bian et al., 2014; Zorena et al., 2020).

2. 7 الوقاية من البدانة عند الأطفال واليافعين

كان السعي للوقاية من حدوث زيادة الوزن والبدانة عند الأطفال واليافعين أحد الأولويات التي وضعتها منظمة الصحة العالمية في 2013، لكن استراتيجيات الوقاية الحالية غير كافية، على الأقل في معظم البلدان، والتقدم في مكافحة هذه المشكلة الصحية مازال بطيئاً وغير متسق في جميع البلدان، والتدخل في نمط الحياة عند هذه الفئة العمرية أظهر نتائج متواضعة في إنقاص الوزن. ولأن إجراءات الوقاية تعطي نتائج أفضل في مراحل الحياة المبكرة، فمن المهم الاكتشاف المبكر لزيادة الوزن أو البدانة (Kansra et al., 2021; Nittari G, 2021).

يبدو أن تدخلات الوقاية من البدانة لدى اليافعات أكثر نجاحاً عموماً مقارنة بالذكور. وقد يعود ذلك إلى اهتمام الإناث بالمظهر الخارجي وتأثيره على حالتها النفسية. وتشمل الإجراءات الوقائية زيادة النشاط البدني والاهتمام بالرياضة خاصة في مرحلة المدرسة، واستثمار جيد لأوقات الترفيه وتحسين سلوكيات النوم، ومراقبة النظام الغذائي بدءاً من رعاية الحمل والتأكيد على أهمية الرضاعة الطبيعية، التي تقلل من احتمال زيادة الوزن والبدانة، إلى اتباع نظام غذائي صحي غني بالخضار والفواكه وقليل السعرات الحرارية وتخفيف الأغذية الغنية بالسكريات مع تقليل أوقات مشاهدة التلفاز ومنع الإعلانات التلفزيونية التي تروج للغذاء غير الصحي. وهناك علاقة وثيقة ومباشرة بين ازدياد البدانة وحجم الوجبات واستهلاك الوجبات الخفيفة غير الصحية بين الوجبات. كذلك فإن برامج الوقاية للأطفال تعطي تأثيراً إيجابياً أكبر على BMI إذا كان الأطفال أصغر سناً حيث أن أفضل التأثيرات تكون عند الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 6-12 عاماً (Jebeile et al., 2022; Kansra et al., 2021; Weihrauch-Blüher et al., 2018).

2. 8 علاج البدانة عند الأطفال واليافعين

تهدف معالجة البدانة إلى إنقاص الوزن وتحسين الحالة الجسدية والنفسية والاجتماعية والوقاية من مضاعفات البدانة، ولكن لا يوجد خيار علاجي واضح للبدانة. اعتمد الأطباء على تغيير نمط الحياة والعادات الغذائية مع التأكيد على ممارسة الرياضة وتناول الغذاء الصحي والنوم الصحي وتفعيل دور الأسرة في هذه السلوكيات

بالإضافة إلى الدعم النفسي. ويمكن للأدوية أن تخفف من زيادة الوزن والبدانة عند الأطفال واليافعين. والجراحة من الخيارات المتاحة للأطفال واليافعين بعد اتباع نظام إنقاص الوزن لمدة ستة أشهر، وهي تعطي نتائج جيدة في علاج البدانة (Jebeile et al., 2022; Kansra et al., 2021).

الفصل (3) الإيريسين

Irisin

3.1 مقدمة وتاريخ

توحي الدراسات الحديثة أن العضل الهيكلي يفرز العديد من المواد الكيميائية المهمة التي يُطلق عليها مجتمعة اسم **المحركات العضلية (الميوكينات myokines)**، وهي بالتعريف تلك السيتوكينات والبيبتيدات الأخرى التي يتم إنتاجها والتعبير عنها وإطلاقها من الألياف العضلية وتبدي تأثيرات صماوية ذاتية autocrine أو نظيرة صماوية paracrine أو صماوية endocrine (J. Zhang, Gao, & Yan, 2024). توفر هذه الإفرازات أساساً مفاهيمياً conceptual ونموذجاً كاملاً جديداً لفهم طريقة تواصل العضلات مع أعضاء الجسم الأخرى كالنسيج الشحمي والكبد والبنكرياس والعظام والدماغ. ورغم أن بعض الميوكينات تمارس تأثيرها ضمن العضل فقط، هناك الكثير منها التي تبدي تأثيرات خارجة (Pedersen & Febbraio, 2012).

الإيريسين هو أحد هذه المحركات العضلية التي يفرزها العضل الهيكلي بعد التمارين الرياضية والتعرض للبرد. يحتاج هذا إلى تنشيط أحد منشطات الانتساخ وعملية الشطر الحال للبروتين. يسمى هذا المنشط اختصاراً PGC1- α (العنصر 1-ألفا من منشطات المستقبلات غاما المنشطة بمكاثرات الجسيمات البيروكسية Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC)-1 α)، وهو يقوم بدور تنظيمي مهم في استقلاب الطاقة. أما عملية الشطر الحال للبروتين فتطول البروتين FNDC5 (البروتين 5 المحتوي على حقل الفيرونكتين من النمط الثالث 5 fibronectin type III domain containing protein 5). فضلاً عن ارتباط الإيريسين مع زيادة إنفاق الطاقة بسبب قابليته لتسمير النسيج الدهني (الشكل 7) (Boström et al., 2012)، تم حديثاً ربطه مع حالات مرضية أخرى والإشارة إليه كواصم تنبؤي أو تشخيصي وكأداة دوائية/علاجية (Flori, Testai, & Calderone, 2021; S. Wang, Hu, & Pan, 2024).

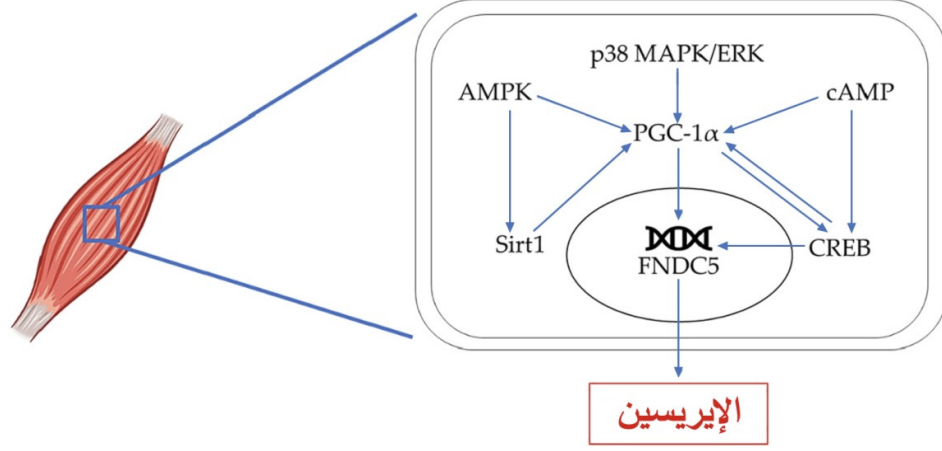
جاءت تسمية الإيريسين **irisin** من اسم الآلهة اليونانية القديمة إيريس Iris (إلهة قوس قزح وناقلة

الأخبار من الآلهة في الأساطير اليونانية). وقد وجد أن هذا الميوكين يؤدي عند الفئران دوراً مهماً في تنظيم الاستقلاب وصرف الطاقة واستتباب الجلوكوز. كما وجدت الدراسات الحديثة على الإنسان والحيوانات أن للإيريسين تأثيرات أخرى جيدة مثل زيادة كتلة القشر العظمي ومنع تراكم الدهون في الكبد وتحسين الوظائف المعرفية. لكن المعطيات عند الإنسان تبدي الكثير من التعارض، ويعود ذلك إلى حداثة إثبات وجوده عند الإنسان من جهة، وإلى عدم المعرفة التامة بالمستقبلات التي يقوم بدوره من خلالها، وطريقة ارتباطه بها، عند الإنسان والحيوانات من جهة أخرى (Buscemi, Corleo, Buscemi, & Giordano, 2018).

3.2 التخليق الحيوي للإيريسين

ينظم عامل الانتساخ المساعد $PGC1-\alpha$ العديد من الآليات البيولوجية، وخصوصاً تلك المتعلقة باستقلاب الطاقة. يتم تحريض هذا العامل في العضلات الهيكلية بعدة عمليات مرتبطة بالتمارين الرياضية كتوليد المتقدرات وتوليد الأوعية وتغيير نمط الألياف العضلية (Handschin & Spiegelman, 2008). وهو أيضاً يقي العضلات من الحثل والضمور المرتبط بإزالة التعصيب (Sandri et al., 2006). ويمكن أن ينشط $PGC1-\alpha$ إفراز العضلات لعوامل تؤثر في وظيفة الأنسجة الأخرى، ويأتي بارزاً هنا تنشيطه للتعبير عن FNDC5، البروتين الغشائي من النمط 1 والذي يخضع لعملية الحل البروتيني proteolytic process لتشكيل الهرمون الجديد الذي يفرز في الدم وهو الإيريسين (Boström et al., 2012).

تشير الدراسات إلى أن انتساخ $PGC1-\alpha$ ، وبالتالي التعبير عن FNDC5 والإيريسين، ينتشط بعدة سبل إشعاعية (الشكل 8): (1) تنشيط سبيل إشعار P38 MAPK/ERK (نظيراً البروتين 38: كيناز البروتين المنشّطة بالتقتّل mitogen-activated protein kinase MAPK والكيناز المنظمة بالإشعار خارج الخلوي extracellular signal-regulated kinase ERK)؛ (2) زيادة تركيز CREB (البروتين الرابط لعنصر الاستجابة لأحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cAMP response element-binding protein) الذي يزيد التعبير عن $PGC1-\alpha$ و FNDC5 كليهما؛ (3) تنشيط سبيل إشعار AMPK (كيناز البروتين المفعلة بأحادي فسفات الأدينوزين AMP-activated protein kinase)؛ (4) تنشيط سبيل السيروتونين-1 (Sirtuin-1 (Sirt1) الذي وجد أن تركيزه المصلي يزداد مع تركيز



الشكل 8: السبل المحتملة المتضمنة في التخليق الحيوي للإبريسين. FNDC5: البروتين 5 المحتوي على حقل الفيبرونكتين من النمط الثالث؛ PGC1- α : العنصر 1-ألفا من منشطات المستقبلات غاما المنشطة بمكاثرات الجسيمات البيروكسية؛ p38 MAPK & ERK: نظيرا البروتين 38: كيناز البروتين المنشطة بالنقل MAPK والكيناز المنظمة بالإشعار خارج الخلية؛ cAMP؛ أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي؛ CREB: البروتين الرابط لعنصر الاستجابة لأحادي فسفات الأدينوزين الحلقي؛ AMPK: كيناز البروتين المفعلة بأحادي فسفات الأدينوزين؛ Sirt1: السيرتوين 1 (Flori et al., 2021).

الإبريسين عند إعطاء الفيتامين D (الشكل 8) (Flori et al., 2021).

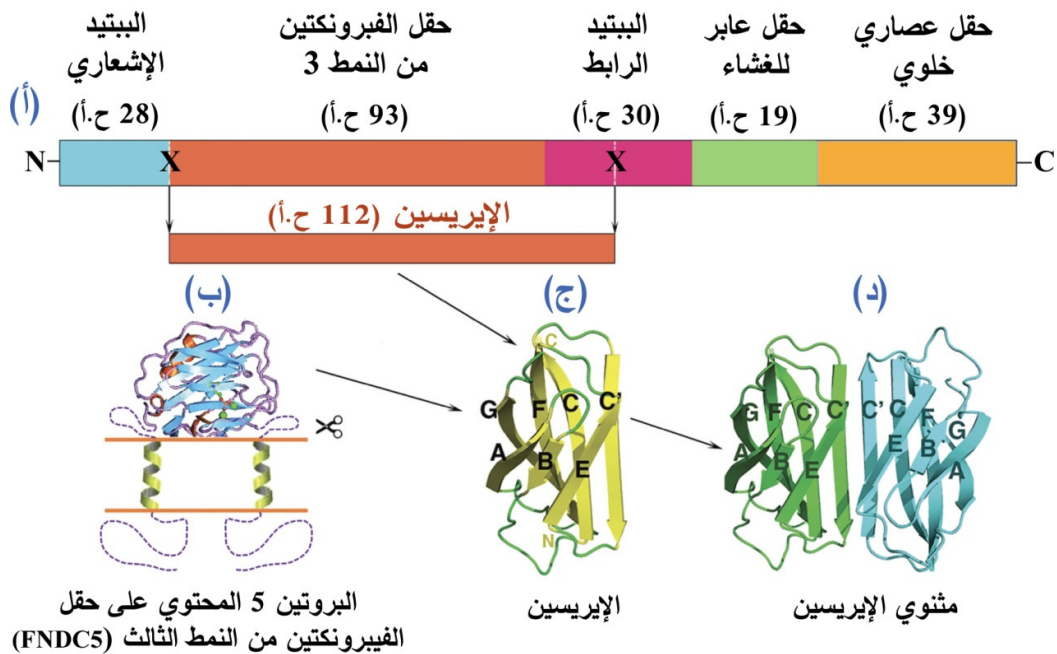
3.3 بنية الإبريسين وظيفته

تقع مورثة FNDC5 (8.47 ألف زوج أساس) على الشريط 35.1 من الذراع القصيرة (p35.1) للصبغي الأول، وتتكون من ستة إكسونات وخمس إنترونات، ويقود التعبير عنها إلى طليعة الإبريسين كبروتين غشائي (البروتين 5 المحتوي على حقل الفيبرونكتين من النمط الثالث) والذي يحتوي على تسلسل هرمون الإبريسين، عديد ببتيد يتكون من 112 حمضاً أمينياً، ويُشتق منه بعمليات الحل البروتيني proteolytic process في مواضع محددة (Pinkowska, Podhorska-Okołów, Dzięgiel, & Nowińska, 2021).

يتألف البروتين FNDC5 [أ) في الشكل 9] من 209 حموض أمينية، ويحتوي على الببتيد الإشعاعي signal sequence في النهاية المطرافية الأمينية (28 حمضاً أمينياً) ثم حقل الفيبرونكتين من النمط الثالث (93 حمضاً أمينياً) ثم حقل الببتيد الرابط (30 حمضاً أمينياً)، وهو الموقع المحتمل للخطر، ثم الحقل العابر للغشاء (19 حمضاً أمينياً) ثم الحقل العُصاري الخلوي في النهاية المطرافية الكربوكسيلية (39 حمضاً أمينياً).

تتوضع النهاية المطرفية الكربوكسيلية في الهبولى، بينما يتعرض الجزء خارج الخلوي المطرفي الأميني للشطر بالحل البروتيني بواسطة إنزيم بروتياز لينتج الإيريدين (الشكل 9) الذي يتم إطلاقه أخيراً في الدوران الدموي (Flori et al., 2021; Mahgoub, D'Souza, Al Darmaki, Baniyas, & Adeghate, 2018; Panati et al., 2024). وقد أظهرت دراسات البنية الشعاعية والبلورية والكيميائية أن الإيريدين يوجد بشكل مثويات متجانسة homodimers [(د) في الشكل 9] حيث تتشكل وريقة بيتا beta-sheet بين الوحيدتين. ويتم دعم ثباتية هذه البنية بواسطة الروابط الهيدروجينية والتأثرات بين السلاسل الجانبية للوحدات المتجاورة، وخصوصاً الأرجينين-75 والغلوتامات-79، والتي تحمي بدورها نهايتي المثوي، والتربتوفان-90 والتربتوفان-90 (Schumacher, Chinnam, Ohashi, Shah, & Erickson, 2013; R. Zhao, 2022).

يتراوح الوزن الجزيئي لبروتين FNDC5 بين 20 و32 كيلو دالتون حسب عدد قلائل السكريد المرتبطة بالبروتين وبنيتها. وإضافة السكريات هي من عمليات التعديل بعد الترجمة على البروتين في جهاز غولجي. تجري إضافة قلائل السكريد إلى ثمالي الأسباراجين 36 و81 من FNDC5، والمقابلة لثمالي الأسباراجين 5



الشكل 9: بنية FNDC5 [(أ) و(ب) وتشكيل الإيريدين وبنيته (ج) وبنية مثوي الإيريدين (د) (R. Zhao, 2022)].

و53 في الإيريسين، وتساهم مساهمة فاعلة في ثباتية بروتين الإيريسين وإفرازه وآلية عمله الرئيسة في تحويل النسيج الدهني الأبيض إلى نسيج دهني بني (Boström et al., 2012; Flori et al., 2021; Korta, Pocheć, & Mazur-Biały, 2019; Roca-Rivada et al., 2013).

والإيريسين هو مرسل قوي يسهم إشعاره في تحديد وظائف خلايا محددة نوعية مثل العضلية الهيكلية والكبدية والبنكرياسية والقلبية والدهنية والدماغية، ويسمح بالتواصل بين الأعضاء في حالات الصحة والمرض (Boström et al., 2012; S. Liu et al., 2017; S. Wang et al., 2024; Y. Zhang et al., 2014; R. Zhao, 2022).

3. 4 مواقع التعبير عن الإيريسين والعوامل المؤثرة فيه

كانت المعلومات تقول في البداية إنَّ التعبير المورثي عن FNDC5 وتخليق الإيريسين وإفرازه يتم بشكل أساسي من العضلات الهيكلية والقلبية (Boström et al., 2012; Kozakova et al., 2013) والنسيج الشحمي الحشوي وتحت الجلد، مما يفرض وصفه بالمرحك العضلي الشحمي adipomyokine (Gizaw, Anandakumar, & Debela, 2017). بيد أن دراسات حديثة تشير إلى أن هذا التعبير يجري أيضاً، وبشكل متباين، في أنسجة أخرى كالدهن والنسيج الشحمي والكبد والبنكرياس مما يوحي بأهميته البيولوجية في الربط الوظيفي ما بين هذه الأعضاء وغيرها في الجسم (Boström et al., 2012; N. Chen, Li, Liu, & Jia, 2016; Kozakova et al., 2013; Roca-Rivada et al., 2013). كما توحى دراسات أخرى بوجوده في كبد الإنسان وبنكرياسه ومعدته وسائله الدماغية الشوكية ومصله ولعابه وبوله، ولو أنَّ أعلى مستويات التعبير تحدث في العضل الهيكلي ثم الأنسجة التي تحتوي على الألياف العضلية كالقلب. أما إنتاج النسيج الشحمي منه فهو أقل بنحو مئة مرة من إنتاجه العضلي الهيكلي (R. Zhao, 2022).

أشار لورينزو فلوري Lorenzo Flori وزملاؤه في مراجعتهم (2021) إلى نقطتين مهمتين تستوجب المزيد من الاستقصاء عن التعبير المورثي عن FNDC5، وبالتالي إنتاج الإيريسين، في الأنسجة المختلفة:

(1) التشابهات والاختلافات في التعبير المورثي عن FNDC5 بين أنسجة الإنسان والحيوانات (Flori et al.,

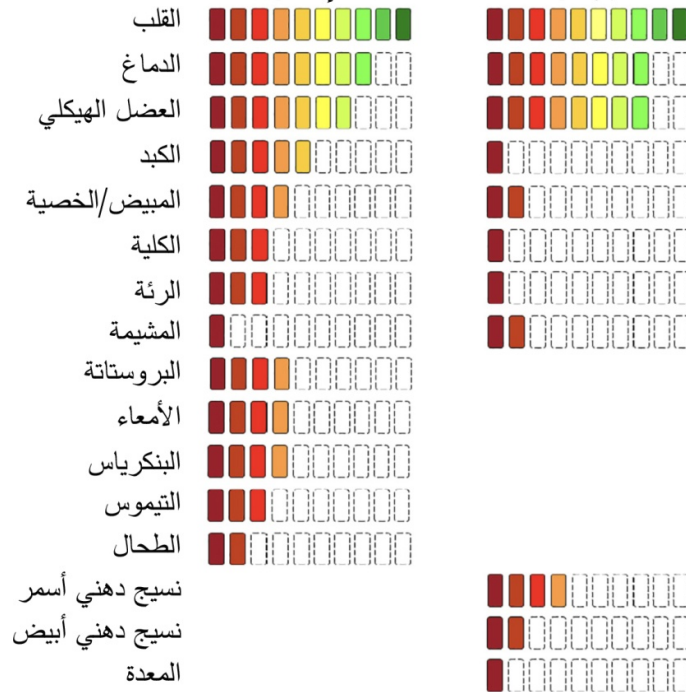
2016; B. M. Varela-Rodríguez et al., 2016; H. K. Kim et al., 2017; 2021)؛

(2) يتم التعبير عن هذا الرنا المرسال على نطاق واسع في مناطق مختلفة من الدماغ والعضلات (القلبية والهيكلية)، وتُظهر الأنسجة الدهنية السمرء والبروستاتة والأمعاء والبنكرياس والكبد مستويات تعبير معتدلة. أما الأنسجة الأخرى، مثل النسيج الدهني الأبيض والرئة والكلية والطحال والمشيمة والمعدة والكبد فتعبر في الفئران عن مستويات منخفضة جداً أو غير قابلة للاكتشاف من الرنا المرسال لبروتين FNDC5 (الشكل 10).

3. 5 التركيز المصلي للإبريسين

أشارت الدراسات إلى أن تركيز الإبريسين في المصل أعلى عند الأشخاص النشطين بدنياً مقارنة بنوي الحياة الخاملة، وأن مستواه يعتمد أيضاً على الأنشطة التي يتم تنفيذها وعلى مكان الإقامة لأنه تم العثور على مستويات أعلى بكثير في مصل الأفراد الريفيين مقارنة بسكان المدن (Moreno et al., 2015). ومن المعروف أيضاً أن ممارسة الرياضة البدنية تزيد من مستوى الإبريسين في الأشخاص الذين يعانون من الاضطرابات الاستقلابية (Huh, Siopi, Mougios, Park, & Mantzoros, 2015). بيد أن تأثير ممارسة الرياضة على تركيز الإبريسين في

التعبير عن الرنا المرسال لبروتين FNDC5 في الأنسجة المختلفة
الإنسان الجرذان

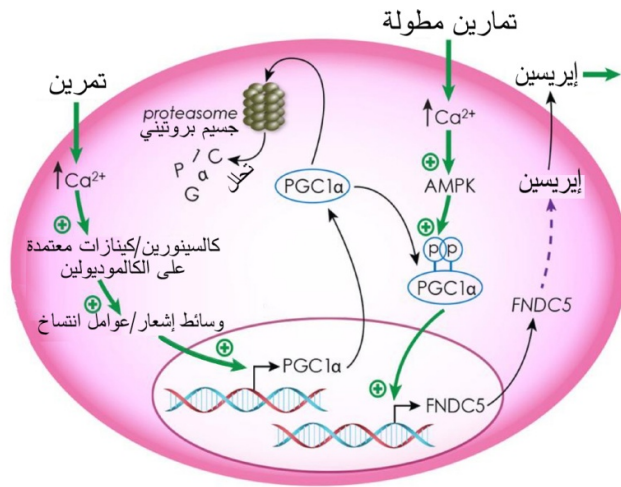


الشكل 10: التعبير المورثي عن FNDC5 في الأنسجة المختلفة للإنسان والجرذان. ازدياد المستويات المظلمة من اليسار إلى اليمين يعني زيادة التعبير (Flori et al., 2021). هذه النتائج مأخوذة من دراسة عند الجرذان (B. M. Varela-Rodríguez et al., 2016) وأخرى عند الإنسان (H. K. Kim et al., 2017).

الدم غير واضح، فالأشخاص الذين يتدربون بانتظام يظهرون عادة مستويات أقل من الإيرييسين في المصل (Qiu et al., 2015). ويُشتبه في أن نوع النشاط البدني يلعب دوراً في مستويات الإيرييسين لأنه لوحظت زيادة في التعبير عن الإيرييسين بعد التمارين المكثفة (Tsuchiya et al., 2014)، وبعد تدريبات المقاومة، ولكن ليس بعد تمارين التحمل (Tsuchiya, Ando, Takamatsu, & Goto, 2015). كما يساهم التدريب على اهتزاز كامل الجسم في زيادة تركيز الإيرييسين (Greulich et al., 2014).

بالإضافة لممارسة الرياضة البدنية، توجد عوامل أخرى تؤثر على مستوى الإيرييسين ومنها النظام الغذائي والتنظيم الهرموني (B. Varela-Rodríguez et al., 2016)، وبعض الحالات المرضية حيث لوحظت تراكيز منخفضة من الإيرييسين عند البدنيين ومرضى النمط الثاني من الداء السكري (Moreno-Navarrete et al., 2013)، والقصور الكلوي المزمن (J.-J. Liu et al., 2014)، وقصور الدرق طويل الأمد (Zybek-Kocik, 2016)، وأظهرت إحدى الدراسات أن تركيز الإيرييسين المصلي بلغ نحو 3.6 نانوغرام/مل عند الخمولين ونحو 4.3 عند النشطين (Jedrychowski et al., 2015).

3. 6 العوامل المؤثرة في التعبير عن الإيرييسين



الشكل 11: آلية تحريض تخليق وإفراز الإيرييسين. (AMPK: كيناز البروتين المنشطة بأحادي فسفات الأدينوزين؛ Ca^{2+} : أيونات الكالسيوم؛ FND5: البروتين 5 المحتوي على حقل الفيبرونكتين من النمط الثالث؛ PGC-1α: المنشط 1 للمستقبلات غاما المنشطة بمكاثرات الجسيمات البيروكسية) (Gizaw et al., 2017).

يتم تحريض تخليق الإيرييسين وإفرازه بالتمارين العضلي عبر PGC1-α (الشكل 11) (Norheim et al., 2014)، وقد أثبتت الدراسات زيادة تركيزه في مصل الفئران بنسبة 65% بعد الجري المنتظم لمدة 3 أسابيع، وبمقدار الضعف عند البشر الأصحاء بعد تمارين مضبوطة لمدة 10 أسابيع (Boström et al., 2012; Korta et al., 2019).

تزيد تمارين المقاومة (طويلة الأمد) من تركيز الإبريسين أكثر من تمارين التحمل (Tsuchiya et al., 2015)، كما أن الزيادة في مستوياته تعتمد على مدة التدريب والعمر ووجود أمراض استقلابية حيث تزداد مستويات الإبريسين بعد 12 أسبوعاً من تمارين المقاومة عند الأصحاء البالغين بينما يحتاج لوقت أطول وكثافة أشد ليزداد عند الأصغر سناً والبدنيين، وكذلك يزداد تركيز الإبريسين أكثر عند المشاركة بين أنواع مختلفة من التمارين عند الأشخاص البدنيين والأشخاص الذين لديهم T2DM أو لديهم متلازمة استقلابية (Parada-Sánchez, Macias-Cervantes, Pérez-Vázquez, & Vargas-Ortiz, 2022). وكلما زادت كثافة التمارين زادت الاستجابة لإفراز الإبريسين ويكون تركيزه أعلى بعد مرور 30 دقيقة إلى ساعة واحدة بعد التمرين (Reycraft et al., 2020). تقود التمارين إلى زيادة التعبير المورثي عن PGC1- α ، وخصوصاً في عضلة القلب والعضل الهيكلية (الشكل 11). وعندما تكون طويلة الأمد فإنها تنشط سبيل إشعار AMPK الذي ينشط فسفتة PGC1- α والذي ينشط بدوره التعبير المورثي عن FNDC5 الذي يخضع للخطر الحال للبروتين ومن ثم توليد الإبريسين وإفرازه إلى الدوران ليقوم بوظائفه (Gizaw et al., 2017; Norheim et al., 2014; B. Xu, 2013). وأنواع التمارين الرياضية جميعها تؤدي إلى زيادة إنتاج الإبريسين لكن هذا الإنتاج يتأثر أيضاً بالعمر ودرجة حرارة البيئة المحيطة والغذاء وبعض الأدوية والحالة الاستقلابية للجسم والحالات المرضية كوجود أمراض استقلابية مثل البدانة والنمط الثاني من الداء السكري (Flori et al., 2021; Gizaw et al., 2017; Parada-Sánchez et al., 2022).

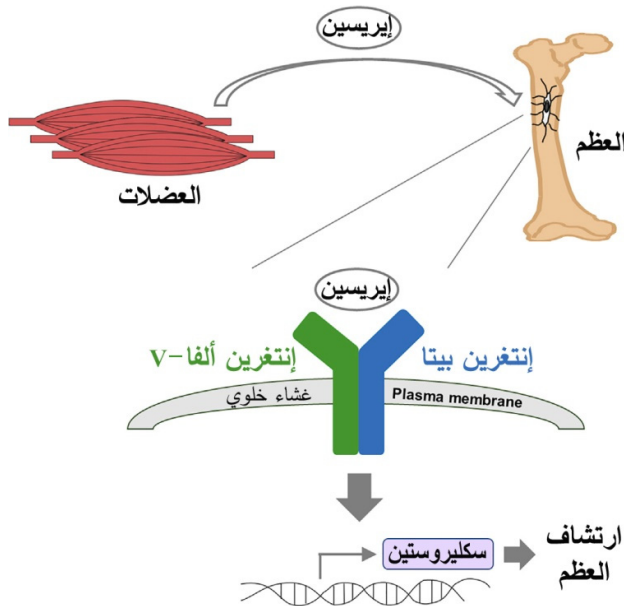
3.7 استقلاب الإبريسين

يعتمد معدل التصفية الاستقلابي للبروتينات والبيبتيديات في الجسم على الوزن الجزيئي والخصائص الكيميائية الفيزيائية للجزيء. وتقوم الكليتان (حلمة الببتيد في خلايا النبيب المعوج القريب الكلوي) والكبد (الحلمة بعد الانتشار المنفعل عبر الغشاء القاعدي لخلايا الكبد أو الانتقام الخلوي بعد الارتباط بمستقبلات الغشاء أو نواقله) بوظيفة التصفية الرئيسة للإبريسين من الدوران. وما يثبت ذلك ارتباط انخفاض مستويات الإبريسين في الدم بزيادة في نشاط إنزيمات الكبد (H.-J. Zhang et al., 2013) وإثبات أن العمليات الاستقلابية للإبريسين الموسوم شعاعياً تتم بشكل رئيس في الجهازين الكبدي الصفراوي والكلوي (Flori et al., 2021; Lv et al., 2015).

3. 8 مستقبلات الإيريدين

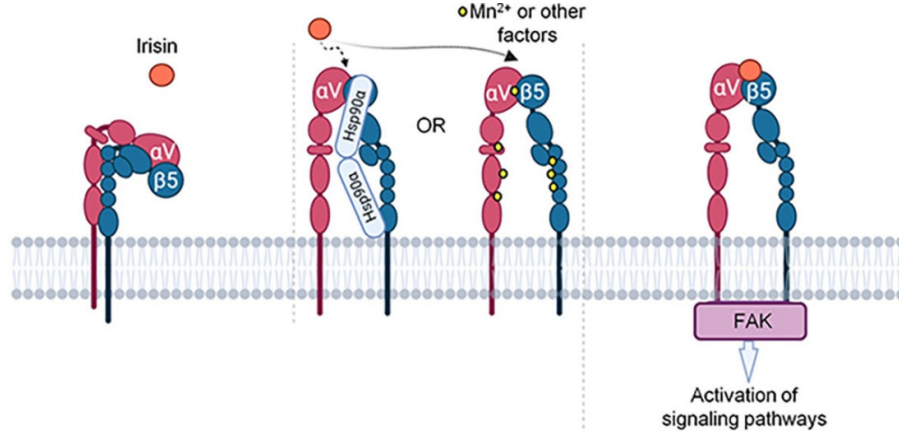
منذ اكتشافه، توالى التقارير التي تذكر وظائف مختلفة للإيريدين في العديد من الأعضاء، ولكن آليات قيامه بهذه الوظائف ليست واضحة لأن مستقبلات الإيريدين لم تكن محددة بشكل كامل بعد . وفي العام 2018، حدد فريق بحثي في الولايات المتحدة الأمريكية المستقبل المفترض للإيريدين في العظام والنسيج الشحمي، وهو مثني متغير من فصيلة الإنتغرينات integrins ويتكون من وحدة αV مع وحدة $\beta 5$ ليشكلا معاً الإنتغرين $\alpha V/\beta 5$ (مستقبل الإيريدين) (H. Kim et al., 2018). وقد لخص الفريق البحثي ذاته دور الإيريدين ومستقبله $\alpha V/\beta 5$ في العظام كما هو وارد في الشكل 12، وذكروا أن ارتباط الإيريدين بمستقبله يقود إلى زيادة التعبير عن بروتين السكليروستين sclerostin ليمتد التحريض على ارتشاف العظم. كما ذكر الباحثون أن ارتباط الإيريدين بالمستقبل ذاته في النسيج الشحمي يحرض توليد الحرارة عبر زيادة التعبير عن البروتين الأول الفاك للاقتزان Uncoupling protein 1 (UCP1) (H. Kim et al., 2018).

كما أثبتت الدراسة ذاتها أن معالجة الخلايا العظمية بالإيريدين أدت إلى زيادة كبيرة في فسفة كيناز الالتصاق البؤري "FAK" focal adhesion kinase، وهو جزيء الإشعار الرئيس داخل الخلية المسؤول عن



الشكل 12: شكل مبسط لمستقبل الإيريدين في العظم ونتيجة تأثير الإيريدين معه على العظم (H. Kim et al., 2018).

إشعار الإنتغرينات. وأوحت الدراسة إلى أن المثنيات المتغيرة heterodimers التي تنتمي إلى فصيلة الإنتغرينات V- (V1- V5) هي على الأرجح المستقبلات الرئيسة للإيريدين في جميع الأنسجة (H. Kim et al., 2018). واستنتجت دراسة أخرى أن تحديد الطبيعة الإنتغرينية لمستقبلات الإيريدين في الخلايا العظمية والشحمية يوحي بأن الفصيلة αV من معقدات



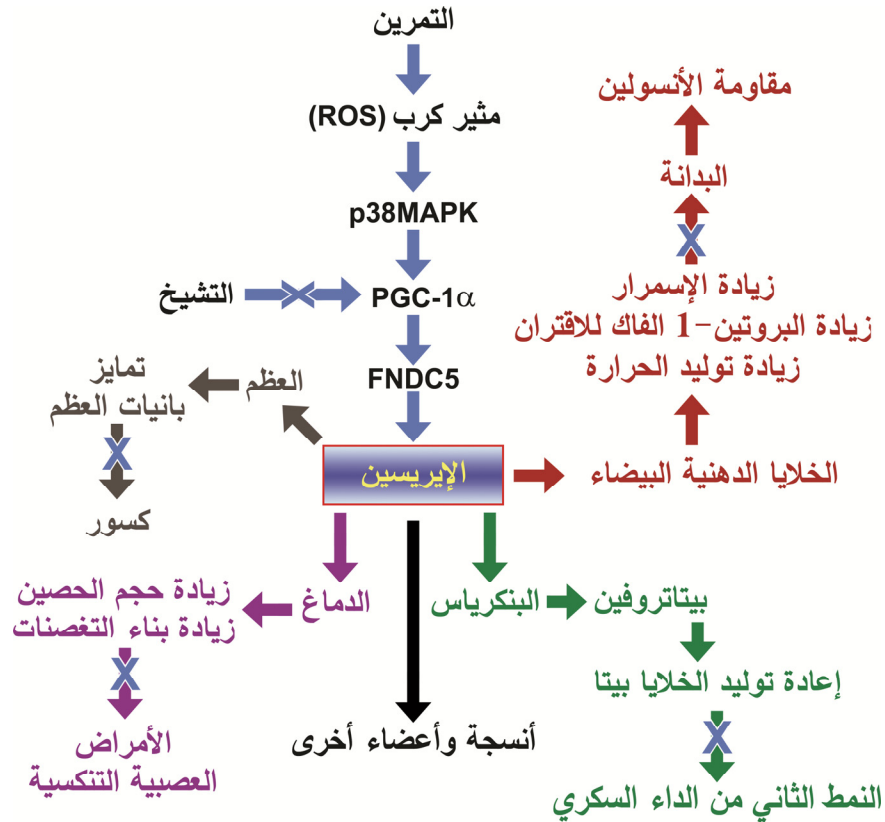
الشكل 13: دور HSP90α في تفعيل مستقبل الإيريسين الإنتغريني $\alpha V/\beta 5$ وارتباط الإيريسين وتتبع الإشعار من خلال فسفة كيناز الالتصاق البؤري FAK في العظم (Mu et al., 2023).

الإنتغرينات يمكن أن تكون المستقبل الرئيس للإيريسين في الأنسجة (Flori et al., 2021). ولأن معظم لجائن ligands المستقبلات الإنتغرينية تحوي عروة loop مكونة من تسلسل الحموض الأمينية RGD (أرجينين-غليسين-أسبارتات)، توقع الباحثون أن الإيريسين يحوي هذه العروة (تسلسل الحموض الأمينية 55-57 في الإيريسين) التي تشبه تلك الموجودة في الفيبرونكتين وتسمح بارتباطه بالمستقبلات (Schumacher et al., 2013). وفي العام 2023، أثبت فريق بحثي في الولايات المتحدة أن عمل الإيريسين عبر مستقبله الإنتغريني يتم على مرحلتين تتضمن إحداها مساهمة أحد البروتينات المرافقة (الشابيرونات chaperone) خارج الخلية، وهو بروتين صدمة الحرارة 90-ألفا heat shock protein 90a (اختصاراً: HSP90α) (الشكل 13) (Mu et al., 2023). يمكن أن تقود التمارين الرياضية إلى زيادة مستويات الإيريسين بالإضافة إلى إطلاق HSP90α. يقوم الأخير بتعزيز تفعيل $\alpha V/\beta 5$ مما يسمح للإيريسين بالعمل بكفاءة من خلال مستقبلاته (Mu et al., 2023; S. Wang et al., 2024).

3. 9 فعاليات الإيريسين متعددة المظاهر

الإيريسين مرسال قوي يرسل إشعاراً يحدد وظائف أنماط محددة من الخلايا كالخلايا العضلية الهيكلية والكبدية والبنكرياسية والقلبية والدهنية والدماغية. ورغم أهمية تأثيراته واحتمالات التطبيقات العلاجية المتعلقة بها، يبقى

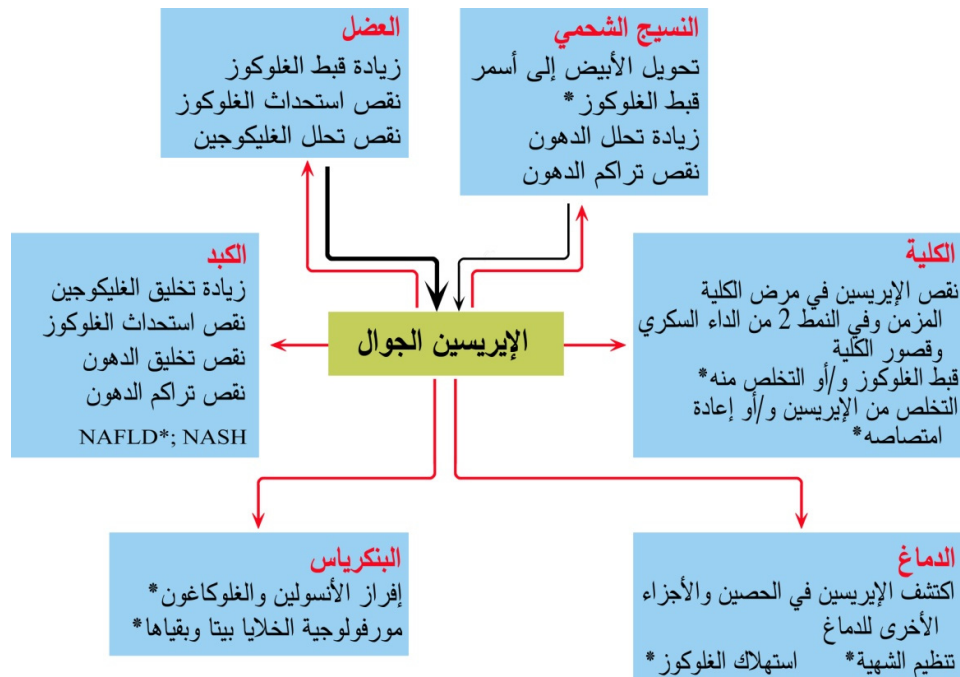
التعارض قائماً فيما يخص الآلية الدقيقة لعمله والتعبير عنه والمستقبلات النوعية له (Boström et al., 2012; N.)
 ويعرض الشكل 14 والشكل 15 (Chen et al., 2016; Roca-Rivada et al., 2013; Y. Zhang et al., 2014).
 ملخصاً لأهم هذه الفاعليات التي تشمل العديد من الأنسجة والأعضاء والحالات المرضية.
 تشير الدراسات إلى أن أفعال الإبريسين جميعها يمكن إنجازها من خلال تنشيط سبيلي إشعار هما
 (الشكل 14) p38/MAPK (البروتين p38/كيناز البروتين المنشطة بالتقتل) و ERK (كيناز المنظمة بالإشعار
 خارج الخلوي) (Gizaw et al., 2017; Rizk, Elshweikh, & Abd El-Naby, 2015; Y. Zhang et al., 2014).
 وفيما يلي استعراض لأهم الأفعال الفيزيولوجية التي يبدئها الإبريسين مع التركيز أولاً على ما يخص محور
 الدراسة الحالية المتعلقة بالبدانة والحالة الالتهابية والاستقلابية والنمط الثاني من الداء السكري.



الشكل 14: آلية عمل الإبريسين على الأمور الصحية المرتبطة بالاستقلاب أو الأمراض الاستقلابية. تشير العلامة "x" الزرقاء إلى تثبيط أو إحصار سبل الإشعار أو الأمراض. FNDC5: البروتين 5 المحتوي على حقل الفيبرونكتين من النمط الثالث؛ MAPK: كيناز البروتين المنشطة بالتقتل؛ PGC1-α: المنشط 1-ألفا للمستقبلات غاما المنشطة بمكاشر الجسيمات البيروكسية؛ ROS: أنواع الأكسجين التفاعلية (Gizaw et al., 2017).

3. 10 الإبريسين والبدانة ومقاومة الأنسولين والنمط الثاني من الداء السكري

يمكن إجمال أهم وظائف الإبريسين المتعلقة بهذا المحور في تنظيم تسمير browning النسيج الدهني الأبيض، وزيادة استهلاك الطاقة واستخدام الجلوكوز (زيادة دخوله إلى الأنسجة واستقلابه) وتخفيض استحداثه في الكبد، وتحسين حالة مقاومة الأنسولين من خلال زيادة حساسية مستقبلات الأنسولين في العضل الهيكلية والقلب والنسيج الدهني (J.-J. Liu et al., 2013; Rizk et al., 2015)، ولذلك فقد اعتبر الإبريسين كمنظم محتمل لجلوكوز الدم وسُمّي الهرمون المضاد للسكري (T.-Y. Liu et al., 2015). وهذا ما يدعم إمكانية تأثير الإبريسين الإيجابي في علاج الاضطرابات الاستقلابية كالبدانة ومقاومة الأنسولين وT2DM (Gizaw et al., 2017; Jung & Choi, 2014; Komosinska-Vassev, Gala, Olczyk, Jura-Póltorak, & Olczyk, 2020; J.-J. Liu et al., 2013; Rizk et al., 2015). ومن العوامل المهمة لتطور مقاومة الأنسولين وT2DM هو نمط الحياة الخاملة، وهنا تكمن أهمية التمارين الرياضية حيث يقوم الإبريسين بعد إفرازه، والذي يزداد بعد التمارين الرياضية، بالانتقال إلى الأنسجة الهدف والقيام بوظائفه الفيزيولوجية (الشكل 15) (Ndisang et al., 2017)،



الشكل 15: الأدوار المحتملة للإبريسين في الأنسجة المختلفة. [NAFLD: مرض الكبد الدهني غير الكحولي؛ NASH: التهاب الكبد الدهني غير الكحولي؛ (*) تشير إلى الدور غير المؤكد] (Gizaw et al., 2017).

أظهرت معظم الدراسات وجود انخفاض تراكيز الإبريسين عند مرضى السكري البالغين، وخصوصاً من النمط الثاني؛ وبصرف النظر عن وقت التشخيص وعما إذا كانوا يخضعون للعلاج أم لا (Hee Park et al., 2012; Kleiner et al., 2013). كما أظهرت إحدى الدراسات أن مستويات الإبريسين ارتفعت بعد المعالجة بالميتفورمين لمرضى T2DM البالغين لمدة ستة أشهر حيث عزز العلاج من التعبير عن الإبريسين في خلايا النسيج العضلي الهيكلي (Komosinska-Vassev et al., 2020). كما بينت الدراسات أن تركيز الإبريسين كان منخفضاً عند السيدات المصابات بالسكري الحلي الذي يُعزى إلى زيادة مقاومة الأنسولين (Yuksel et al., 2014). وبينت دراسة أخرى انخفاض تركيز الإبريسين عند الرجال الذين لديهم T2DM مع اضطراب تراكيز الهرمونات الجنسية بسبب اضطراب الاستقلاب و/أو انخفاض الخصوبة لديهم بينما ارتفع تركيز الإبريسين عند البدنيين الأمر الذي يعود إلى زيادة كتلة الدهون واضطراب الاستقلاب لديهم (Rasool & Khalifa, 2022).

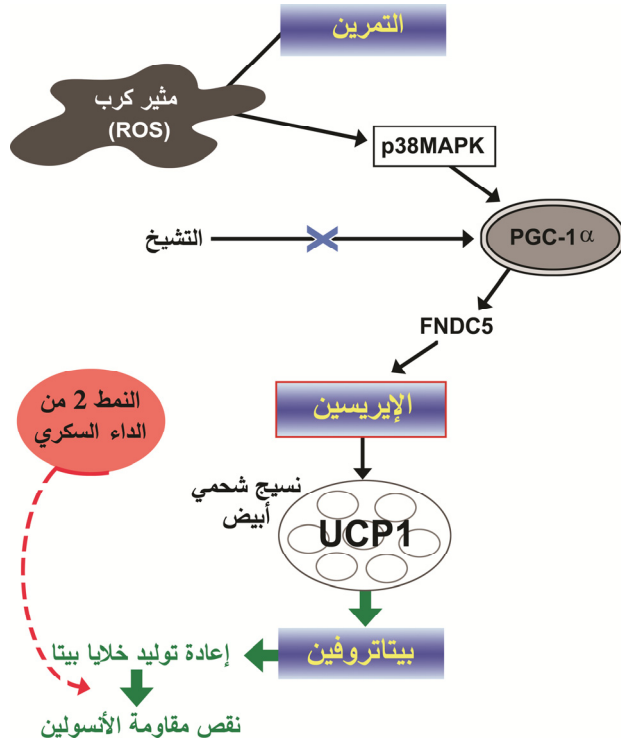
ينخفض الإبريسين أكثر عند وجود اختلالات للداء السكري مثل القصور الكلوي، وخصوصاً في المرحلة الخامسة (T.-Y. Liu et al., 2015; H. Tang et al., 2016)، وهناك أيضاً تأثير الداء الكلوي المزمن على مقاومة الأنسولين واستقلاب الطاقة وتأثير السموم التي تنتجها الكلية المريضة على التعبير عن FNDC5 (T.-Y. Liu et al., 2015)، وربط ذلك مع الانخفاض الكبير في التعبير عن PCG1- α عند هؤلاء المرضى (Kleiner et al., 2012). كما انخفض تركيز الإبريسين كثيراً عند مرضى السكري الذين لديهم مضاعفات وعائية كأمراض القلب والأوعية الدموية (H. Tang et al., 2016). وأظهرت دراسات أخرى نتائج متناقضة موحية بوجود عوامل أخرى تنظم الإبريسين عند مرضى السكري مثل الحموض الدهنية والغلوكوز (Kurdiova et al., 2014).

توجد علاقة إيجابية بين الإبريسين وسلامة الخلايا البطانية، وبينت بعض الدراسات أن بطانة الأوعية الدموية تكون ضعيفة عند اليافعين المصابين بالداء السكري والبدانة (Shah & Urbina, 2017)، وبالتالي فقد يلعب الإبريسين دوراً في حماية البطانة الوعائية من التلف وذلك من خلال تفعيل الخلايا البطانية (De Meneck, 2018; de Souza, Oliveira, & do Franco, 2018).

3. 11 علاقة الإيريسين بأعضاء الجسم

3. 11. 1 الإيريسين والخلايا بيتا البنكرياسية

أظهرت الدراسات الحالية أن التعبير عن الإيريسين في الجزر البنكرياسية عند الفئران والبشر يتم عبر سبيل FNDC5-IRISIN (Norman, Drott, Carlsson, & Espes, 2022). ويمكنه على وجه التحديد تسريع توليد خلايا بيتا وزيادة عددها عند الفئران (S. Liu et al., 2017; Moon, Dincer, & Mantzoros, 2013; Song et al., 2014). أظهرت بعض الدراسات وجود تشابه بين الإيريسين واللبنتيد 1 الشبيه بالغلوكاكون GLP-1 وبينت أن العلاج لمدة 12 أسبوعاً بنظير GLP-1 أدى إلى زيادة إنتاج الإيريسين عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري (Norman et al., 2022).



الشكل 16: سبيل الإيريسين / بيتا تروفين في البنكرياس ودوره المحتمل في ضبط مقاومة الأنسولين. (MAPK: كيناز البروتين المنشطة بالتفعل؛ FNDC5: البروتين 5 المحتوي على حقل الفيرونيكتين من النمط الثالث؛ PGC1α: المنشط 1 للمستقبلات غاما المنشطة بمكاثرات الجسيمات البيروكسية؛ UCP1: البروتين-1 الفاك للاقتزان) (Gizaw et al., 2017).

إن تجديد خلايا بيتا في جسم الإنسان سيضع وسيلة جديدة لعلاج الداء السكري (Song et al., 2014). وبناءً على هذه الدراسات، تم اقتراح فرضية جديدة لسبيل الإشعار هي سبيل PGC-1α / p38 / إيريسين (الشكل 16). وفي هذا السبيل، وتحت تأثير التنشيط العضلي، ازداد التعبير عن PGC-1α زيادة واضحة، وبالتالي يتم تحفيز التعبير عن FNDC5 وشطره لتوليد الإيريسين. يقود الأخير إلى زيادة التعبير عن البروتين-1 الفاك للاقتزان UCP1 وتسريع عملية استمرار

النسيج الدهني الأبيض وزيادة استهلاك الطاقة (Y. Zhu, Liu, & Qi, 2024)، وتعزيز تجديد الأنسولين فضلاً عن إعادة بناء الخلايا بيتا، ربما من خلال زيادة التعبير عن البيتا تروفين (Lu et al., 2015; X. Qiao et al., 2016) (الشكل 16).

وعموماً، فقد أثبتت العديد من الدراسات التجريبية أن الإبريسين يبدي تأثيراً مضاداً للاستماتة الخلوية على خلايا بيتا البنكرياسية، ويحفز تكاثر خلايا بيتا وتخليق الأنسولين وإفرازه. وبذلك، يمكن للإبريسين أن يحسن مستوى تحمل الجلوكوز وينقص مستوى مقاومة الأنسولين، مما يتيح إنشاء استراتيجية جديدة لعلاج مرض السكري (الشكل 16) (Lu et al., 2015; X. Qiao et al., 2016; D. Zhu et al., 2015).

3. 11. 2 الإبريسين والنسيج الدهني

أشارت الدراسات إلى احتمال قيام الإبريسين بتنظيم توليد الحرارة وزيادة إنفاق الطاقة من خلال قدرته على إحداث تغييرات في الأنسجة الدهنية (Gizaw et al., 2017; Korta et al., 2019). يتم في أثناء التمرين البدني (الشكلان 11 و 14) تنشيط PGC-1 α في العضلات الهيكلية لينظم انتساخ بروتين FNDC5 وبالتالي شطره لتشكيل الإبريسين (الشكل 8 والشكل 9). تتوافق زيادة مستوى PGC-1 α مع زيادة تخليق المتقدرات الحيوي، وهو ينظم أيضاً استقلاب الجلوكوز في النسيج الدهني الأسمر. ويقوم PGC-1 α ، مع الإبريسين، بزيادة التعبير عن UCP-1 وتوليد الحرارة؛ وكننتيجة لذلك، يزداد استهلاك الطاقة ويتم توجيه عملية استقلاب الدهون والجلوكوز (Gouveia, Vella, Cafeo, Affonso Fonseca, & Bacci, 2016; Saito & Okamatsu-Ogura, 2023).

أثبت فريق عمل تشانغ Zhang أن الإبريسين أيضاً يؤثر على عمل النسيج الدهني الأسمر في المختبر، وتأثيرات أفعاله تعتمد على درجة تمايز الخلايا الدهنية. لقد أظهروا أن عمل الإبريسين قاد إلى زيادة التعبير عن UCP-1 في الخلايا الدهنية الناضجة مما أدى إلى تحويل النمط الظاهري من النسيج الأبيض إلى النسيج الأسمر بواسطة عملية اسمها التسمير أو الاسمرار **browning**. وينتج عن ذلك تكوين نوع ثالث من الأنسجة الدهنية يسمى النسيج الدهني الأسمر الفاتح أو البيج beige (Xiaorui Wang, Li, Zheng, Yu, & Zhang, 2024). ويتم تنظيم عملية التسمير عن طريق الفسفة المحرصة بالإبريسين لإنزيمات كيناز البروتين المنشطة بالقتل MAPKs

مثل بروتين p38 (الشكل 16). أما عمل الإيريسين على طلائع الخلايا الدهنية غير المتميزة فلم يؤدّ إلى التسمير، ولكنه تثبّت تكوين الخلايا الدهنية وأنقص بشكل فعال تكوين خلايا دهنية جديدة (Y. Zhang et al., 2016; Y. Zhang et al., 2014). بالإضافة إلى ذلك، يعزز الإيريسين الحساسية للأنسولين في الخلايا الدهنية ويحسن تحمل الجلوكوز من خلال زيادة قبضته من قبل الخلايا الدهنية وزيادة استقلابه (Gouveia et al., 2016).

يعمل الإيريسين بشكل رئيس على النسيج الدهني الأبيض حيث يزيد استهلاك الطاقة مما ينقص من احتمال مقاومة الأنسولين المحرّضة بالغذاء الغني بالدهون (Castillo-Quan, 2012; Guilherme, Virbasius, 2014; Song et al., 2014; Puri, & Czech, 2008)، وتشير الدراسات الحالية إلى أنه يعزز تحلل الدهون في النسيج الدهني من خلال سبيل إشعار يتضمن محلقة الأدينيليل وبروتين اسمه البيريليبين perilipin والذي يقود في النهاية إلى تنشيط الليباز الحساسة للهرمونات التي تحول ثلاثيات أسيل الغليسرول إلى غليسيرول وحموض دهنية تستخدم كمصدر للطاقة (Xiong et al., 2015).

وعموماً، يؤدي تحويل النسيج الدهني الأبيض إلى أسمر إلى زيادة في إنفاق الطاقة وتوليد الحرارة مما يقود لاحقاً إلى تحسين الحساسية للأنسولين وخفض مقاومة الأنسولين وإنقاص الوزن وتحسين تحمل الجلوكوز عند الفئران (Kleiner et al., 2012; T.-Y. Liu et al., 2015; Xiong et al., 2015).

ومن المعروف أن **المتلازمة الاستقلابية** تشمل البدانة المركزية واضطراب شحميات الدم وفرط سكر الدم وارتفاع ضغط الدم مع زيادة اختطار الأمراض القلبية والوعائية؛ وهي حالة تتجمّع عن زيادة مقاومة الأنسولين التي تقود إلى تبدلات في النسيج الدهني والعضلي تؤدي إلى نقص قبض الجلوكوز وفرط سكر الدم (Lucke, 2017; Wold, Shawley, Ingels, Stewart, & Misra, 2016; Ndisang et al., 2017). بدأت مؤخراً تزداد مخاطر هذه المتلازمة عند الأطفال واليافعين خاصة مع ازدياد انتشار البدانة وزيادة الوزن في جميع أنحاء العالم (DeBoer, 2019). وبما أن الإيريسين يخفف مقاومة الأنسولين ويزيد تحمل الجلوكوز واستهلاكه في الأنسجة فإنه يفترض أن يحسن من العلامات الحيوية الاستقلابية المُحدثة بالغذاء (Boström et al., 2012; J.-J. Liu et al., 2013).

وبسبب هذه الخصائص كلها، قد يكون الإيريسين خياراً مهماً للوقاية من البدانة والنمط الثاني من الداء السكري

والمتلازمة الاستقلابية وعلاجها؛ بيد أن هذه الفكرة لا يزال فيها الكثير من التعارضات (Gizaw et al., 2017; Korta et al., 2019).

الإيريسين ومنسب كتلة الجسم: تباينت نتائج الدراسات حول ارتباط الإيريسين بالقياسات البشرية (Moreno et al., 2015)، لكن بينت بعض الدراسات أن الإيريسين كان مرتفعاً عند الأشخاص الذين يعانون من البدانة المفرطة مقارنة مع ذوي الوزن السوي وفقدان الشهية مع الأخذ بعين الاعتبار نوع الأنسجة الدهنية التي تفرز الإيريسين (Pardo et al., 2014)، كما بينت دراسات أخرى وجود علاقة سلبية بين كتلة العضلات وتركيز الإيريسين مع البدانة (Song et al., 2014).

3. 11. 3 الإيريسين والعضلات الهيكلية

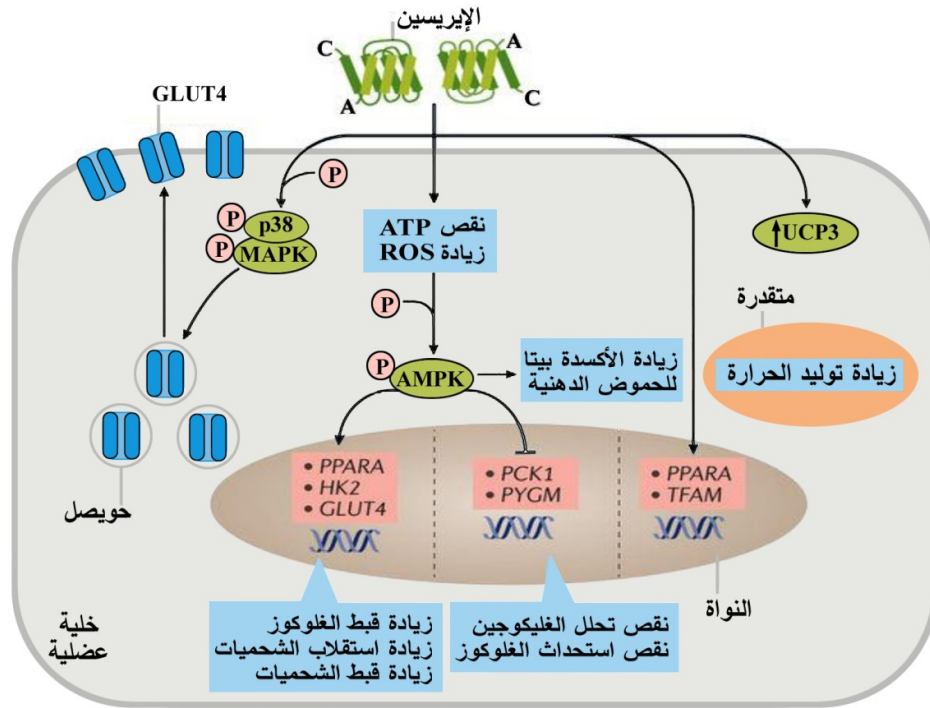
العضلات الهيكلية هي المسؤولة عن غالبية قبط الجلوكوز استجابةً للأنسولين في الجسم، وهي موقع مهم لمقاومة الأنسولين. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن التمارين البدنية حرضت التعبير عن PGC1 والبروتين FNDC5 الذي يتم شطره لتشكيل الإيريسين في العضلات الهيكلية (Gouni-Berthold et al., 2013)، نقص ATP ومثبرات الكرب (مثل زيادة ROS) هي الإشعار الأولي للإيريسين في العضلات حيث يعمل على تفعيل سبيل AMPK مما يزيد التعبير عن عدة مورثات والتي ستقود إلى مجموعة من الوظائف الفيزيولوجية للإيريسين كزيادة قبط الشحومات واستقلابها وزيادة قبط الجلوكوز وتخليق الغليكوجين (الشكل 17) (Gizaw et al., 2017; Huh et al., 2012). كتلة العضلات هي المؤشر الرئيس لارتفاع مستوى الإيريسين في مصل البشر (Huh et al., 2012)، ويظهر تأثير العمر من خلال انخفاض كتلة العضلات عند كبار السن والذي يؤدي إلى انخفاض مستوى الإيريسين (Tu et al., 2018).

يشير هذا كله، مع اكتشاف وجود FNDC5 في العضلات الهيكلية، إلى أن هذه العضلات قد تكون أحد المواقع الرئيسية لوظائف الإيريسين. وتوحي القليل من الدراسات التجريبية بأن الإيريسين قد يعمل على تنظيم استتباب الجلوكوز في الجهاز العضلي الهيكلي بالطريقة الصماوية الذاتية (J. Zhang et al., 2024).

كما يعمل على تنظيم نمو وتكاثر الخلايا العضلية وتنظيم تحلل وتخليق البروتين العضلي وزيادة

التخليق الحيوي للمتقدرات وذلك لتأمين توازن ATP (ثلاثي فسفات الأدينوزين Adenosine triphosphate) فيها لذلك يعد الإيرييسين كعلامة إنذار محتملة لتدهور العضلات الناجم عن الخمول (J. Zhang et al., 2024)، بالإضافة إلى ذلك، فقد تم إظهار نشاط الإيرييسين في الجسم الحي ضمن مجالات تركيز منخفضة للغاية، مما يوحي بوجود مستقبلات خاصة به في العضلات الهيكلية وفي العديد من أنسجة الجسم الأخرى (Gouni-Berthold et al., 2013; Kurdiova et al., 2014).

أظهرت دراسات تجريبية حديثة أن الإيرييسين ينشط قبط الجلوكوز في العضلات الهيكلية عبر سبيل إشعار يتضمن الكالسيوم / ROS وP38AMPK. ولذلك، كان للإيرييسين تأثيره المفيد في العضلات الهيكلية عبر



الشكل 17: الأدوار الفيزيولوجية المحتملة للإيرييسين في العضل الهيكلية: يؤدي إشعار الإيرييسين إلى: (1) تفعيل سبيل P38AMPK الذي يزيد نواقل الجلوكوز 4 على سطح غشاء الخلية؛ (2) تنشيط سبيل MAPK (بتأثير نقص ATP وزيادة ROS) مما يزيد التعبير عن المورثات المسؤولة عن زيادة قبط الجلوكوز وإنقاص استحداث الجلوكوز وزيادة تخليق الغليكوجين؛ (3) زيادة UCP3 المسؤول عن توليد الحرارة. (AMPK: كيناز البروتين المفعلة بأحادي الفسفات الأدينوزين؛ ATP: ثلاثي فسفات الأدينوزين؛ GLUT4: نواقل الجلوكوز الرابعة المعتمدة على الأنسولين؛ HK2: كيناز الهكسوز 2؛ MAPK: كيناز البروتين المنشطة بالنقل؛ PPARA: المستقبل ألفا المنشط بمكانثر الجسيمات البيروكسية؛ ROS: أنواع الأكسجين التفاعلية؛ PYGM: فوسفوريلاز الغليكوجين المرتبطة بالعضلات؛ TFAM: عامل الانتساخ المتقدي A؛ UCP3: البروتين-3 الفاك للاقتران؛ (Gizaw et al., 2017)

السبيل المتعلق بـ AMPK (الشكل 17). وباختصار، فقد تبين أن الإيبريسين يحفز قبط الغلوكوز في العضلات الهيكلية عبر آلية تنشيط AMPK2 التي من المحتمل أن تتضمن إزفاء ناقل الغلوكوز الرابع (GLUT4 Glucose transporter 4) إلى الغشاء على سطح الخلية (Rizk et al., 2015; Y. Zhang et al., 2014). توفر هذه النتائج رؤى جديدة حول مساهمة الإيبريسين في استقلاب الغلوكوز في خلايا العضلات الهيكلية، ويمكن أن تصبح محط تركيز البحوث المستقبلية على علاج مرض السكري.

3. 11. 4 الإيبريسين والجهاز القلبي الوعائي

إن وجود مكونات المتلازمة الاستقلابية (الناجمة عن مقاومة الأنسولين) يرفع اختطار الأمراض القلبية الوعائية (كداء القلب التاجي والسكتة) إلى الضعف؛ ومع الأخذ بالاعتبار أن هذه المكونات قابلة للعكس، تتضح أهمية ضبط الوزن واستتباب الغلوكوز وتحسين مقاومة الأنسولين في الوقاية من تطور المتلازمة الاستقلابية (Han & Lean, 2016; Martinez, Camarillo, & Garduno, 2018).

تقوم عضلة القلب بالتعبير عن مستوى عالٍ من FNDC5، وهي تنتج الإيبريسين بعد التمرين أكثر مما تفعله العضلات الهيكلية (الشكل 10) (Flori et al., 2021; Kuloglu et al., 2014). ويشير المستوى المرتفع للإيبريسين في عضلة القلب إلى أدواره المحتملة فيها، لكن القليل من الدراسات البشرية استكشفت دوره في وظيفة القلب وأدائه (Aronis et al., 2015; Aydin et al., 2014; Emanuele et al., 2014). ومع ذلك، فإن الآلية الجزيئية الدقيقة التي قد يبدي من خلالها الإيبريسين تأثيراً مفيداً على الجملة القلبية الوعائية لا تزال مجهولة. وتذكر الدراسات أن زيادة مستوى الإيبريسين بعد التمارين يؤدي إلى تحسين عمل القلب (Aydin et al., 2014; Emanuele et al., 2014)، وذلك من خلال الارتباط بمستقبلات للإيبريسين (إنترجرين) في الخلايا القلبية $\alpha V\beta 5$ ، وزيادة كفاءة المقدرات وتنظيم سبيل الإيبريسين / $PGC-1\alpha$ وتنشيط مستقبلات غاما المنشطة بمكاشر الجسيمات البيروكسية (Ma et al., 2021; X. Qiao et al., 2016; D. Zhu et al., 2015).

أكدت دراسات عديدة أن الإيبريسين يرتبط سلباً بعوامل الاختطار المتعلقة بالأمراض القلبية الوعائية مثل ارتفاع سكر الدم وارتفاع شحميات الدم والبدانة الحشوية (Kurdiova et al., 2014). بالإضافة إلى الارتباط

السليبي مع تكلس الشريان التاجي coronary artery calcification CAC الأمر الذي يعطيه دوراً تنبؤياً لحدوث وتطور CAC (Hisamatsu et al., 2018; S. Wang et al., 2024). يلعب الإبريسين أيضاً دوراً وقائياً في اعتلال عضلة القلب السكري حيث يثبط الاستجابة الأكسدية والالتهابية الناجمة عن ارتفاع الغلوكوز وتأثيرها على عضلة القلب وتخفيف ضغط الدم الناجم عن ارتفاع الغلوكوز (Deng et al., 2020; Lyu et al., 2024)

وجدت دراسة حديثة أجريت على الأطفال الصينيين الذين يعانون من البدانة المفرطة أن الإبريسين يمكن أن يثبط التعبير عن hsCRP في الخلايا البطانية، مما يشير إلى أن الإبريسين قد يكون له تأثير على أمراض القلبية الوعائية قبل ظهور الأعراض عند الأطفال (Yin et al., 2020).

كما بينت بعض الدراسات على الحيوانات تحسين الإبريسين لوظيفة القلب والتأثير العلاجي على تصلب الشرايين واحتشاء العضلة القلبية، وأظهرت انخفاض تركيز الإبريسين في مصل المصابين بتصلب الشرايين وأمراض القلب التاجية (Ma et al., 2021)، وبينت أنه يقلل من الاستماتة الخلوية لخلايا البطانة الوعائية ويحسن الخلل البطاني في منطقة التصلب الشرياني (Grzeszczuk, Dzięgiel, & Nowińska, 2024; Lu et al., 2015;) (Ou-Yang et al., 2021).

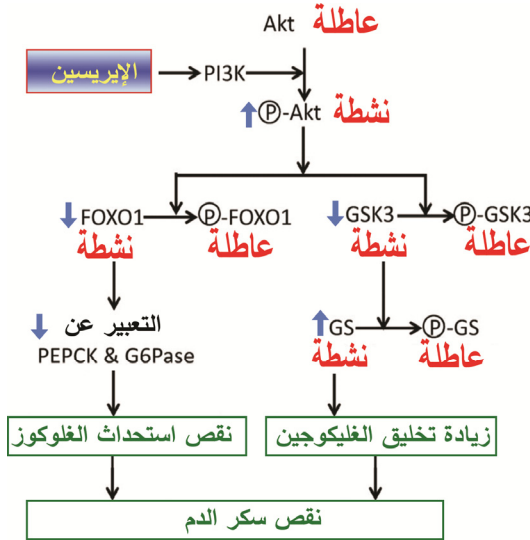
وجد باحثون أن الإبريسين يلعب دوراً في تثبيط عامل النمو المشتق من الصفائح PDGF Platelet-derived growth factor المسؤول عن تعديل النمط الظاهري للخلايا العضلية الملساء للأوعية الدموية، وهي إحدى الآليات الرئيسية في تشكل لويحات التصلب العصيدي (Fu et al., 2021)، وهذا ينعكس إيجاباً على ضغط الدم. كما أن التمارين الرياضية أيضاً تساهم في انخفاض ضغط الدم عبر تنظيم نواقل الجهاز العصبي المركزي مما يعطي الإبريسين دوراً وقائياً من ارتفاع ضغط الدم (Huo et al., 2020). وقد تمت دراسة القيمة التنبؤية للإبريسين كمؤشر على المتلازمة الإكليلية الحادة دون العثور على نتائج قاطعة، بيد أن الدراسة نفسها أوضحت قيمته التنبؤية بالأحداث التاجية الضائرة في المرضى الذين يعانون من الداء الإكليلي والخاضعين للتدخلات العلاجية عن طريق الجلد (Aronis et al., 2015).

وقد اقترح الإبريسين للوقاية والعلاج من أمراض الأوعية الدموية في دراسات أشارت إلى أن الفسفة

عبر سبيل الإشعار ERK (كيناز البروتين المنظمة بالإشعار خارج الخلوي Extracellular Singal Regulated Kinase) هي إحدى الآليات الجزيئية لعمل الإبريسين (Song et al., 2014; F. Wu et al., 2015; Y. Zhang et al., 2014).

3. 11. 5 الإبريسين والكبد

زيادة إنتاج الجلوكوز ونقص المخزون الكبدي من الغليكوجين (بسبب زيادة تحلل الغليكوجين ونقص تخليقه) يسهمان في اضطراب الاستقلاب في مرضى السكري. وقد حاولت القليل من الدراسات في أوروبا استقصاء تأثير الإبريسين وآليات عمله الكامنة على تخليق الغليكوجين واستحداث الجلوكوز في الكبد مع وجود مقاومة الأنسولين،



الشكل 18: الآليات الكامنة خلف عمل الإبريسين على استحداث الجلوكوز عبر تثبيط إنزيمات الاستحداث وإنقاص تخليق الغليكوجين في الخلايا الكبدية عبر تثبيط مخلفة الغليكوجين. (AKT: كيناز البروتين B؛ FOXO1: الصنف O من صندوق الشوكة المفصلية؛ G6Pase: فسفاتاز الجلوكوز-6-فسفات؛ GS: مخلفة الغليكوجين؛ GSK3: كيناز مخلفة الغليكوجين الثالثة؛ PEPCK: كربوكسي كيناز فسفو إينول البيروفات؛ PI3K: كيناز ثلاثي فسفات الإينوزيتول) (Gizaw et al., 2017).

والدور العلاجي له عند الفئران المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري (Gizaw et al., 2017). أثبتت هذه الدراسات أن تسريب الإبريسين تحت الجلد أدى إلى تحسن الحساسية للأنسولين وخفض مستوى جلوكوز الدم الصيامي، وزيادة فسفة كيناز مخلفة الغليكوجين الثالثة GSK3 والكيناز AKT (تسمى أيضا كيناز البروتين B)، وتثبيط فسفة مخلفة الغليكوجين GS وكبح التعبير عن كربوكسي كيناز فسفو إينول البيروفات PEPCK وفسفاتاز الجلوكوز-6-فسفات G6Pase في الكبد. وعموماً، يعمل الإبريسين على تحسين استتباب الجلوكوز من خلال إنقاص استحداث الجلوكوز عبر تثبيط وتعطيل إنزيمات الاستحداث (كربوكسي كيناز فسفو إينول البيروفات PEPCK وفسفاتاز الجلوكوز-6-فسفات

G6Pase) عبر مسار الإشعار المتضمن لكيناز ثلاثي فسفات الإينوزيتول PI3 / الكيناز AKT / البروتين FOXO1 (Forkhead Box O1)؛ وزيادة تخليق الغليكوجين عبر تنشيط مخلقة الغليكوجين GS المتواسط بسبيل الإشعار PI3K\AKT\GSK3 (الشكل 18). ولذلك يعتبر الإبريسين استراتيجية علاجية جديدة لمقاومة الأنسولين والنمط الثاني من الداء السكري (Gizaw et al., 2017; Hee Park et al., 2013; J.-J. Liu et al., 2014; T.-Y. Liu et al., 2015; H. Tang et al., 2016).

كما يؤثر الكرب الأكسدي على الخلايا الكبدية ويلعب دوراً مهماً في أمراض الكبد، ولذلك يعد الإبريسين خطأً علاجياً مهماً في أمراض الكبد عن طريق دوره المضاد للتأكسد عبر تثبيط ROS وحماية الخلايا الكبدية من الاستماتة الخلوية، وإثبات هذا يتطلب المزيد من الدراسات والأبحاث رغم إثبات دور الإبريسين المضاد للأكسدة عند الحيوانات (J. Zhao, Qiao, Dong, & Wu, 2022).

3. 11. 6 الإبريسين والالتهاب

نقص النشاط البدني هو أحد عوامل الاختطار المستقلة لتطور العديد من الأمراض المزمنة كالنمط الثاني من الداء السكري والبدانة واضطراب الوظيفة المناعية والربو وأمراض القلب الإكليلية. وتترافق معظم هذه الأمراض بالتهاب مزمن مستمر، ويؤثر النشاط البدني المعتدل والمنتظم إيجابياً على عمل الجهاز المناعي ويخفف من الالتهابات الجهازية (Handschin & Spiegelman, 2008). فالبدانة الحشوية والالتهاب داخل النسيج الشحمي الأبيض يمكن أن يكونا المرحلة الحاسمة في المساهمة في ظهور مقاومة الأنسولين والنمط الثاني من الداء السكري والتصلب العصيدي (Kennedy et al., 2008; Vettor et al., 2005)؛ والبدانة حالة التهابية تحت سريرية منخفضة الشدة (Gregor & Hotamisligil, 2011)؛ وهناك بيانات هائلة على وجود مكون التهابي مهم في الآلية الإمبراضية للنمط الثاني من الداء السكري (Donath & Shoelson, 2011)، وعلى أن الحالة الالتهابية المرتبطة بالبدانة تبدأ في الطفولة الباكرة وتستمر وتترقى (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; Singer & Lumeng, 2017).

تساهم العضلات الهيكلية في تعديل الاستجابة الالتهابية بشكل رئيس عن طريق إفراز الميوكينات

(Díaz, González, Gannar, Pérez, & de León, 2018)، بما فيها الإبريسين. وقد أثبتت دراسة حديثة أن التمرين البدني المنتظم قد يخفف من أعراض أمراض الأمعاء الالتهابية لدى الفئران البدينة من خلال عدة أمور أحدها تثبيط إفراز السيتوكينات المسببة للالتهابات وزيادة كمية الإبريسين التي تم إطلاقها (A. Mazur-Bialy et al., 2017).

أظهرت دراسة في المختبر على البلاءم أن الإبريسين ينظم فاعلية الخلايا المناعية حيث يسرع نشاط البلاءم وتكاثرها، ويحسن قدرتها على البلعمة، وينقص إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية ROS دون التأثير على بقيا الخلية (A. I. Mazur-Bialy, 2017). كما يقلل الإبريسين كثيراً من إنتاج البلاءم الكبير للماء الأكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2) المؤذي. وهذا النشاط المضاد للأكسدة للإبريسين هو نتيجة لزيادة التعبير عن الإنزيمات الرئيسية المضادة للأكسدة بما في ذلك ديسموتاز فوق الأكسيد SOD Super Oxide Desmotase وبيروكسيداز الغلوتاثيون Glutathion Peroxydase GSH-Px والكاتالاز - 9 (A. Mazur-Bialy, Kozłowska, 2018). وهكذا، لا يقتصر دور الإبريسين على إنقاص ROS فقط، بل ويحدث أيضاً توازناً بين انشطار وانصهار المتقدرات والتكوين الحيوي لها وحماية المتقدرات الطبيعية والشبكة البطانية من الإجهاد (J. Zhao et al., 2022).

أظهرت التراكيز العالية من الإبريسين (50؛ و100 نانومتر) قدرة على إنقاص الاستماتة الخلوية الباكرا والمتأخرة حيث أنقصت التعبير السطحي عن المستقبلات TLR4 (المستقبلات الشبيهة برسم العبور Toll-like receptors)، وتقلصت كمية البروتين المحول MyD88 (البروتين 88 للاستجابة الأولية للتمايز النخاعي 88 Myeloid differentiation primary response) في البالعات المنشطة بعديد السكاريد الشحمي lipopolysaccharide LPS. كما لوحظ أيضاً كبح سبيل MAPK الإشعاري مع ما يتبعه من تراجع مستويات فسفطة عامل الانتساخ النووي كابا-ب Nuclear Factor kappa b NF-kb والكيناز JNK c-JunN-terminal والكيناز ERK. وهذا كله أدى إلى نقص إطلاق IL-1 و IL-6 و $TNF-\alpha$ وغيرها من السيتوكينات الرئيسية الداعمة للالتهاب (H. Li et al., 2021; A. I. Mazur-Bialy, Pocheć, & Zarawski, 2017).

تساهم نتائج هذه الدراسات في فهم الآلية الجزيئية الكامنة وراء الآثار المضادة للالتهابات التي يسببها النشاط البدني، وتؤكد التأثير الوقائي للإبريسين في تطور الأمراض المرتبطة بالتهاب مزمن.

3. 11. 7 الإبريسين والجهاز العصبي المركزي

تبدي ممارسة الرياضة البدنية تأثيراً مفيداً على عمل الجهاز العصبي، وخاصة على الحصين (الهيكل الأساسي للذاكرة والتعلم)، وتؤدي إلى أداء أفضل للوظائف المعرفية (Jodeiri Farshbaf & Alviña, 2021; D. Li et al., 2024; Wrann, 2015). يمكن أن يؤدي ضمور العضلات إلى تدهور الوظيفة الإدراكية (B. Wang, Liang, Lu, 2024). وفي تجربة على الفئران، قادت ممارسة التمارين المنتظمة والمعتدلة إلى زيادة تكاثر العصبونات وتمايها ومدة بقياها survival، وإلى تحفيز هجرتها (So et al., 2017). يلعب الإبريسين دوراً مهماً في الجهاز العصبي المركزي حيث يتم التعبير عن FNDC5 في خلايا بوركينجه في المخ (Dun et al., 2013)، وفي الحصين عند القوارض (Wrann et al., 2013).

يرتبط الإبريسين بمستقبلات نوعية غير محددة على سطح الخلايا العصبية وخلايا الحصين ويفعل سبيل cAMP / PKA (Jodeiri Farshbaf & Alviña, 2021). علاوة على ذلك، ترتبط زيادة التعبير عن FNDC5 إيجابياً مع التعبير عن العامل المنمي العصبي المشتق من الدماغ BDNF، وهو أحد جزيئات الإشعار الأكثر أهمية للدونة المشبكية والتكون العصبي في الحصين (Hassanzadeh et al., 2018; Jodeiri Farshbaf & Alviña, 2021; D. Li et al., 2024; Wrann et al., 2013). كما يعمل على تحسين تكيف الدماغ مع التغيرات في الاستقلاب لتأمين الطاقة (Jodeiri Farshbaf & Alviña, 2021).

أوضحت إحدى الدراسات تأثير الإبريسين في تخفيض الأضرار العصبية الناجمة عن الكرب التأكسدي من خلال تثبيط إفراز السيتوكينات طلائع الالتهابية كعامل نخر الورم-ألفا و IL-6 (Guo et al., 2017). ولوحظ وجود علاقة إيجابية بين مستويات الإبريسين في المصل و BDNF والذاكرة المعرفية والذاكرة العرضية بعد 10 أسابيع من التدريب البدني على المتطوعين البالغين المعرضين لاختطار الخرف (Kuester et al., 2017). كما لوحظ أيضاً أن حقن الإبريسين يؤدي إلى زيادة امتصاص الغلوكوز في الدماغ بآلية الالتقام الخلوي لناقلات

الغلوكوز (Jodeiri Farshbaf & Alviña, 2021). فضلاً عن أنه يخفف من أعراض السكتة الدماغية ووذمة الدماغ ويقلل من الإصابة العصبية لنقص التروية الدماغية (Waseem et al., 2022).

تعتبر التمارين من مضادات الاكتئاب، وبالإضافة إلى السيروتونين، قد يسهم الإبريسين أيضاً في هذا التأثير لأن المستويات المنخفضة من هذا الميوكين ترتبط بتقلبات الحالة المزاجية، ويرتبط تأثير الإبريسين هذا على الأرجح مع تفعيل سبيل الإشعار BDNF /PGC-1 α (Aguir Jr, Bristot, Alves, Cardoso, & Scheffer, 2013; Jodeiri Farshbaf & Alviña, 2021; Lima-Filho et al., 2023; Wrann et al., 2013). وتشير بعض الدراسات إلى أن الإبريسين قد يكون علاجاً واعداً في مرض الرعاش وباركنسون والاضطرابات التنكسية الأخرى (Avgerinos, Liu, & Dalamaga, 2023).

كما أظهرت أبحاث حديثة أن مستويات الإبريسين / FNDC5 في السائل الدماغي الشوكي والحصين تكون منخفضة في المرضى الذين يعانون من مرض ألزهايمر (Lourenco et al., 2019)، وكذلك في المرضى الذين يعانون من الاكتئاب ما بعد السكتة الدماغية (Jodeiri Farshbaf & Alviña, 2021).

3. 11. 8 الإبريسين والسرطان

تباينت نتائج الدراسات فيما يتعلق بدور الإبريسين في تطور وانتقال الخلايا السرطانية بحسب الأنسجة (سرطان الرئة والعظام والجهاز الهضمي والكلية والثدي..)، وقد يعود هذا التباين إلى اختلاف طبيعة الأنسجة حيث يزداد تركيز الإبريسين في المصل في بعض الخلايا كسرطان العظام والكلية وينخفض في سرطانات أخرى كسرطان الجهاز الهضمي (Pinkowska et al., 2021). وكشفت بعض الدراسات زيادة التعبير عن الإبريسين في الخلايا اللحمية لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة (Shao et al., 2017). وكذلك يزداد التعبير عن الإبريسين في الأورام الأعلى خباثة والأعلى مرحلة، وتبين أنه يقلل من حجم الورم ويثبط هجرة الخلايا السرطانية وينظم الاستماتة الخلوية للخلايا الخبيثة. كما يلعب دوراً مضاداً للالتهاب ضد السيتوكينات الالتهابية (مثل IL6 و TNF) والتي تزداد في الأورام (Pinkowska et al., 2021). وكشفت دراسات أخرى انخفاض التعبير عن (الإبريسين/FNDC5) في مصل وأنسجة المصابين بالسااركوما العظمية والذي يعمل على خفض انتشار خلايا

هذه الساركوما (Cheng et al., 2020). وفي دراسات أخرى في المختبر تبين أن الإبريسين يلعب دوراً مهماً في تعزيز علاج سرطانات الثدي الخبيثة ببعض الأدوية مثل الدوكسوروبيسين عن طريق زيادة سميته للخلايا الخبيثة دون التأثير على الخلايا غير الخبيثة مما يقلل من مضاعفات علاج السرطان (Gannon, Vaughan, 2015). كما ظهرت مستويات أعلى للإبريسين في مصل الأشخاص الذين ليس لديهم سرطان ثدي مقارنة مع المصابين به وأيضاً يقلل من الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 90% مما يجعله علامة كيميائية حيوية واعدة في تشخيص وعلاج سرطان الثدي (Z.-p. Zhang et al., 2018). وتبين أن الإبريسين يقلل من الإصابة بسرطان البنكرياس كما يثبط نمو الخلايا السرطانية البنكرياسية كما أنه قد يسهم في علاج سرطانات أخرى وهذا يتطلب المزيد من الأبحاث لإثباته (Waseem et al., 2022).

3. 11. 9 الإبريسين واستقلاب العظام

تقي التمارين الرياضية من هشاشة العظام فضلاً عن تنشيط التشكل العظمي والتوازن فيه (Banfi, Lombardi, 2010). ويلعب الإبريسين دوراً مهماً في الربط بين هذه التمارين وتأثيراتها (الشكل 11 و14)، حيث تبين وجود علاقة بين العضلات والهيكل العظمي لأنها تفرز بعض الميوكينات، ومنها الإبريسين، وعوامل نمو العظم التي تؤثر في الأنسجة العظمية وتمنع الاستماتة الخلوية للخلايا العظمية (Colaianne et al., 2017; Guo et al., 2014). وقد أوضحت الدراسات بأن الإبريسين يسرع تمايز بانيات العظم في المختبر (Colaianne et al., 2014)، ويعمل على تحسين الاستقلاب في العظام وكثافة المعادن فيها عن طريق التوازن بين نشاط بانيات العظم وناقضات العظم. ويعزز الإبريسين أيضاً تمايز بانيات العظم وتمعدنها وانتشارها (فهو الهدف الرئيس له في العظام) وذلك عن طريق تفعيل سبيل p38 MAPK وينقص تمايز الخلايا ناقضات العظم (L. Liu et al., 2021).

كانت تراكيز الإبريسين منخفضة عند النساء اللواتي لديهن كسور من هشاشة العظام، وخاصة بعد انقطاع الطمث بغض النظر عن نوع العلاج، ولذلك اقترح الإبريسين كخط علاجي مستقبلي في مرض هشاشة العظام (Colaianne et al., 2014; Palermo et al., 2015; J. Zhang et al., 2024). وبينت الدراسات أن الإبريسين

والتمارين الرياضية تعزز كثافة وتكون العظام في بعض الأمراض المزمنة (H. Li et al., 2021; L. Liu et al., 2021) كالداء السكري حيث يرتبط الإبريسين سلباً مع مستويات الخضاب السكري عند الأطفال المصابين بالنمط الأول من الداء السكري (Faenza et al., 2018) والبدانة حيث يحمي العظام من الكسور لدى المصابين بالبدانة، وبينت دراسة أن التمارين المعتدلة لمدة 6 شهور تزيد مستوى الإبريسين وتقلل كتلة الجسم ومحيط الخصر عند البدنيين، مما يؤمن تحسين صحة العظام لديهم (Rashid, Abbas, Naser, & Ali, 2020).

كما يلعب الإبريسين دوراً مضاداً للالتهاب في العظام عبر تقليل التعبير عن السيتوكينات الالتهابية والتي تزداد مستوياتها في مصل المصابين بالأمراض الالتهابية المزمنة وتسبب نقص تكوين العظام وتزيد ارتشافها، لذلك يعد الإبريسين علاجاً واعداً لحماية العظام من تأثير الالتهابات المزمنة وأمراض العظام (Wiecek, 2018; Szymura, Maciejczyk, Kantorowicz, & Szygula, 2018).

وأكدت الدراسات الحديثة على أهمية التمارين الرياضية المختلفة في تمعدن العظام وزيادة كثافتها العظمية وبالتالي تلعب دوراً وقائياً مهماً ضد أمراض العظام وينسب هذا الدور إلى الإبريسين على الرغم من تضارب النتائج حول تأثير نوع التمارين على زيادة مستوى الإبريسين (Watson et al., 2018)، وكذلك يعد الإبريسين من المؤشرات الحيوية الهامة للارتباطات الإيجابية مع كثافة وتمعدن العظام عند الأطفال بغض النظر عن الكتلة الدهنية لديهم (Eloranta et al., 2018; L. Liu et al., 2021).

الفصل (4) المشكلة البحثية للدراسة

Study Research Problem

توحي الإحصائيات الحديثة بزيادة معدل انتشار زيادة الوزن والبدانة في جميع أنحاء العالم؛ وهما من عوامل الاخطار التي تسبب زيادة الإصابة بارتفاع ضغط الدم واضطراب الشحميات المسبب للتصلب العصيدي ومقاومة الأنسولين واضطراب تحمل السكر؛ وهذه كلها تزيد اخطار أمراض تعد أحد أهم الأسباب لزيادة نسبة المراضة والوفيات في العالم وتشكل عبئاً كبيراً على النظام الصحي كالأمراض القلبية الوعائية والنمط الثاني من الداء السكري، ولذلك فمن المهم كشف الآليات الإمراضية لهذه الأمراض والعوامل التي تؤثر في معدل حدوثها وزيادة الاختلاطات المرافقة لها، وذلك للوقاية منها ومنع ترقّيها.

تلعب الحالة الالتهابية والاستقلابية دوراً مهماً في الآلية الإمراضية للبدانة والنمط الثاني من الداء السكري والتي تعد مسؤولية عن الاختلاطات المرافقة لهذين المرضين والمسببة لزيادة نسبة الوفاة فيهما، ولذلك فإن دراسة العوامل الجائلة في الدوران والمساهمة في الاضطرابات الاستقلابية والالتهابية في البدانة والنمط الثاني من الداء السكري يمكن أن يحد من حدوث هذه الاختلاطات ويمنع ترقّيها، كالإبريسين حديث الاكتشاف (عام 2012) الذي يفرز من العضلات خلال التمارين الرياضية ومن النسيج الشحمي، ويمكن أن يلعب دوراً مهماً في الآلية الإمراضية للبدانة والنمط الثاني من الداء السكري، لذلك تأتي هذه الدراسة كمحاولة للإجابة عن الأسئلة التالية عند عينة من الأطفال واليافعين السوريين البدنيين والمصابين بالنمط الثاني من الداء السكري:

1. هل يسهم الإبريسين في الآلية الإمراضية للبدانة وT2DM ومضاعفاتها والوقاية منها، وهل يمكن اعتبار

الإبريسين خياراً مهماً كهدف وقائي و/أو علاجي لهذين المرضين؟

2. هل هناك علاقة بين الإبريسين والحالة الالتهابية المرافقة للبدانة وT2DM والوقاية من الاختلاطات الناجمة

عنها؟

ثانياً: الدراسة العملية

الفصل (5) مبررات الدراسة وأهدافها

Justifications and objectives of the study

5. 1 مبررات الدراسة

دراسة الواسمات الحيوية الاستقلابية وفهم دورها كمنظمات محتملة لاستتباب الجلوكوز والدهنيات وفي تعديل الحالة الالتهابية والاضطرابات المرافقة لبعض الأمراض الاستقلابية كالبدانة والنمط الثاني من الداء السكري يمكن أن يسهم في تخفيف اختلالات هذه الأمراض، والتي تعد من الأسباب الرئيسية لزيادة المراضة والوفيات، ويسمح بالوقاية منها وتدبيرها بصورة أمثل (T. Zhang et al., 2017). والإبريسين هو أحد هذه الواسمات الذي اكتشفه فريق بوستروم Boström في العام 2012 عند الفئران (Boström et al., 2012). والذي يلعب دوراً محتملاً في الآلية الإمراضية للبدانة وT2DM (Martinez et al., 2018):

- يمكن أن يلعب الإبريسين دوراً مهماً في تنظيم استتباب الجلوكوز وتعزيز قبضه في العضلات الهيكلية والقلب، وبالتالي قد يسهم فهم عمله ووظائفه في فهم الآلية المرضية لـ T2DM واضطراباته الاستقلابية، مما يوحي باحتمال أن يكون الإبريسين هرموناً واعداً لمعالجة مقاومة الأنسولين وT2DM والوقاية منهما.
- يمكن استخدام الإبريسين كاستراتيجية فعالة في تخفيف الاضطرابات الاستقلابية للبدانة ومقاومة الأنسولين من خلال تسمير النسيج الدهني الأبيض وإنفاق الطاقة، وتحسين استقلاب الدهنيات، وبالتالي إنقاص الوزن، وبذلك يمكن أن يفيد الإبريسين كواصم حيوي مهم وعامل تنبؤي وهدف علاجي في البدانة.
- يمكن أن يلعب الإبريسين دوراً مهماً في تنظيم الاستجابة الالتهابية التي تلعب بدورها دوراً مهماً في الحداثيات المرضية المرافقة للبدانة والداء السكري ويمكن أن تكون مرحلة حاسمة في تطور هذين المرضين والاختلالات الناجمة عنهما.
- المعطيات الخاصة بالإبريسين تبدي الكثير من التعارض، ويعود ذلك إلى حداثة إثبات وجوده عند الإنسان من جهة، وإلى حداثة اكتشاف بنية مستقبلاته وآلية عملها والتي يلعب دوره من خلالها عند الإنسان والحيوانات من جهة أخرى (Buscemi et al., 2018).

- معظم الدراسات المنشورة عن الإبريسين عند البدنيين ومرضى T2DM كانت لدى البالغين، وأظهرت نتائج متعارضة، لكنها نادرة عند جمهرة الأطفال واليافعين، وتبدي بعض التعارض.
- استناداً إلى ما سبق، وضمن حدود معرفة الباحثين، ستكون الدراسة الحالية أول دراسة (محلياً وعربياً على الأقل) تستقصي مستويات الإبريسين وعلاقاته المختلفة مع القياسات البشرية (الأنثروبومترية) والبدانة وضغط الدم والحالة الاستقلابية والالتهابية عند جمهرة من الأطفال واليافعين البدنيين أو المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري.

5.2 أهداف الدراسة

تهدف الدراسة الحالية إلى تقصي التباينات المحتملة لمستويات الإبريسين بين الأصحاء والبدنيين والمصابين بالنمط الثاني من الداء السكري عند عينة من الأطفال واليافعين السوريين ودراسة ارتباطها بالقياسات البشرية والسريية وواصمات الحالة الالتهابية والاستقلابية من خلال:

1. مقارنة مستويات الإبريسين بين الأصحاء والبدنيين والمصابين بالنمط الثاني من الداء السكري من الأطفال واليافعين السوريين.

2. دراسة علاقة الإبريسين مع كل من:

- القياسات البشرية (الأنثروبومترية) والسريية وقياسات البدانة.
- سكر الدم الصائم والخضاب السكري ونوع معالجته فضلاً عن الأنسولين ومقاومته HOMA-IR.
- الحالة الاستقلابية وتتضمن، إضافة لسكر الدم، بروفيل الشحميات في المصل والذي يتضمن ثلاثيات أسيل الغليسيرول TAG والكوليسترول بأشكاله (الكلي و LDL-C و HDL-C) والنسب فيما بينها كواصمات للتصلب العصيدي.
- الحالة الالتهابية ممثلة بقياس CRP.

الفصل (6) طرائق الدراسة

Study Methods

6.1 تصميم الدراسة

دراسة رقابية من نمط الحالة-الشاهد Case-control study.

6.2 إجازة الدراسة

تمت إجازة إجراء هذه الدراسة من قبل جامعة دمشق بعد الحصول على موافقة مجلس قسم الطب المخبري ومجلس كلية الطب البشري ومجلس جامعة دمشق. كما تم الحصول على الموافقة على الاعتيان من المشافي والعيادات المعنية. أما المشاركون فقد تم الحصول على موافقتهم (أو أوليائهم) بعد اطلاعهم على الموافقة المستنيرة (الملحق 1) التي توضح الهدف من البحث وأهدافه وفوائده المستقبلية مع التأكيد على أنّ المشارك لن يتقاضى أي تعويض أو مقابل مادي لقاء مشاركته، وأنه يستطيع الانسحاب في أي وقت دون أن يؤثر ذلك على مستوى رعايته الصحية، وأنه لن يتعرض لأيّة مخاطر إضافية من هذه المشاركة.

6.3 مكان وزمان الدراسة

أجريت الدراسة في كلية الطب البشري بجامعة دمشق حيث تم جمع العينات من جميع المرضى المراجعين لعيادات وشعب أمراض الغدد في مشفى الأطفال الجامعي والهيئة العامة لمشفى الموساة الجامعي (وزارة التعليم العالي والبحث العلمي) بالإضافة إلى العيادات الشاملة التابعة لوزارة الصحة خلال الفترة الزمنية من شهر كانون الثاني لعام 2021 وحتى شهر كانون الأول لعام 2022، وتم جمع عينات الشواهد من مراجعي العيادات ممن تتحقق لديهم شروط الاشتمال.

6. 4 حجم العينة ومجموعات الدراسة

تم حساب حجم العينة باللجوء إلى موقع برمجيات OpenEpi لحساب حجم العينة (العنوان: <http://www.openepi.com/SampleSize/SSMean.htm>) حيث تم إدخال البيانات المطلوبة لهذا الحساب (مجال الموثوقية والقوة الإحصائية والمتوسط mean والانحراف المعياري). وبالعودة إلى بحث حديث (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019)، كانت قيم الإبريسين معروضة على شكل وسيط median ومجال ربيعي داخلي (Q3-Q1). وللحصول على قيم تقديرية للمتوسط mean والانحراف المعياري SD المطلوبين لحساب حجم العينة وفق الموقع المذكور، تم استخدام المعادلتين التاليتين:

(1) معادلة حساب القيمة التقديرية للمتوسط من الوسيط والمجال الربيعي الداخلي (Q3-Q1) (M. Zhang et al., 2014):

$$\text{القيمة التقديرية للمتوسط} = (Q1 + \text{الوسيط} + Q3) \div 3$$

(2) معادلة حساب القيمة التقديرية للانحراف المعياري SD من المجال الربيعي الداخلي Q3-Q1 (Higgins & 2014; M. Zhang et al., 2014):

$$\text{الانحراف المعياري} = (Q3 - Q1) \div 1.35$$

كانت تراكيز الإبريسين (نانوغرام/مل) في الدراسة المذكورة كالتالي:

(أ) مجموعة الأصحاء: الوسيط: 27.35 والمجال الربيعي: 8.91-50.95؛ وبالتالي:

قيمة المتوسط التقديرية تساوي $(8.91 + 27.35 + 50.95) \div 3$ ؛ وتساوي تقريباً: 29.7.

قيمة الانحراف المعياري تساوي $(50.95 - 8.91) \div 1.35$ ؛ وتساوي تقريباً: 31.14.

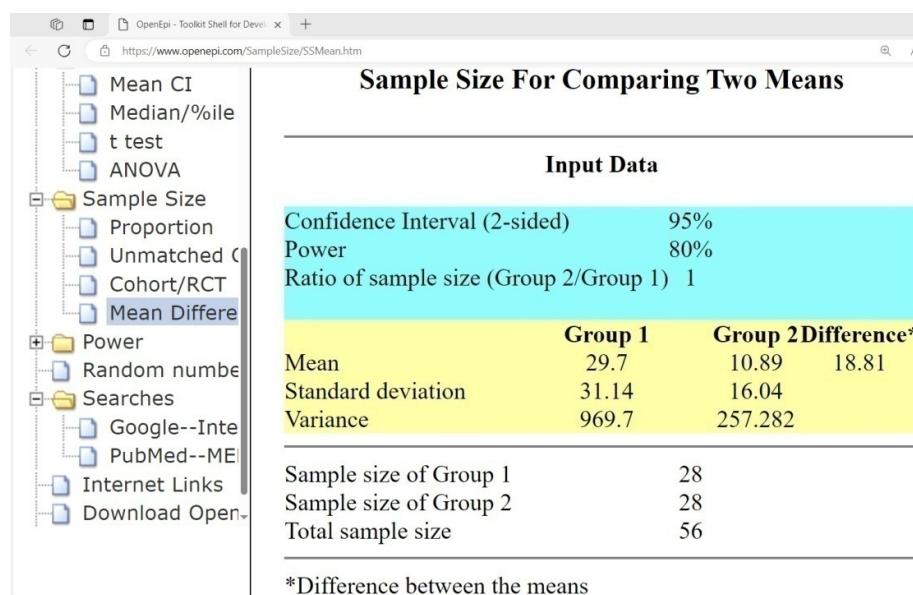
(ب) مجموعة مرضى السكري الوسيط: 6.84 والمجال الربيعي: 2.07 - 23.72؛ وبالتالي:

قيمة المتوسط التقديرية تساوي $(2.07 + 6.84 + 23.72) \div 3$ ؛ وتساوي تقريباً: 10.89.

قيمة الانحراف المعياري تساوي $(23.72 - 2.07) \div 1.35$ ؛ وتساوي تقريباً: 16.04.

تم إدخال البيانات السابقة مع مجال الموثوقية (95%) والقوة الإحصائية (80%) وفق افتراضات برمجيات OpenEpi، فكان الحد الأدنى المطلوب لكل عينة 28 مشاركاً (الشكل 15)، وكانت المجموعات كما يلي:

1. المجموعة الشاهد (الضابطة - القياسية): تضم 28 من الأطفال واليافعين الأسوياء ظاهرياً، وقد كانوا



Input Data			
Confidence Interval (2-sided)	95%		
Power	80%		
Ratio of sample size (Group 2/Group 1)	1		

	Group 1	Group 2	Difference*
Mean	29.7	10.89	18.81
Standard deviation	31.14	16.04	
Variance	969.7	257.282	

Sample size of Group 1	28
Sample size of Group 2	28
Total sample size	56

*Difference between the means

الشكل 19: حساب حجم العينة (الموقع: <https://www.openepi.com/SampleSize/SSMean.htm>)

من الأسوياء وزناً ومقاربين من ناحية الجنس والعمر لمجموعتي البدانة ومرضى T2DM.

2. **مجموعة البدانة:** تضم 28 من الأطفال واليافعين البدنيين دون وجود T2DM.

3. **مجموعة مرضى T2DM:** تضم 28 من الأطفال واليافعين المصابين بـ T2DM.

6. 5 معايير الاشتمال

كان المشاركون في مجموعة البدنيين ومرضى T2DM من الأطفال واليافعين بعمر 18 سنة فما دون. تم تعريف البدانة وسواء الوزن استناداً إلى معايير مراكز مكافحة الأمراض والوقاية منها في الولايات المتحدة الأمريكية (CDC) (الصفحة 36) (الملحق 2) (CDC, 2018)؛ وتم تعريف الداء السكري استناداً إلى معايير منظمة الصحة العالمية وجمعية السكري الأمريكية حيث يكون الطفل أو اليافع مريضاً سكرياً إذا كان سكر الدم الصيامي أكبر أو يساوي 126 ملغ/دل (ADA, 2017; WHO, 2019a).

أما مجموعة الشواهد فكانت من الأصحاء ذوي الأوزان السوية (CDC, 2018) من الأطفال واليافعين بعمر 18 سنة مع غياب قصة الاضطرابات الاستقلابية أو الإصابات القلبية ودون استخدام أية معالجات مضادة لفرط الضغط أو خافضة للشحميات أو لسكر الدم.

6.6 معايير الاستبعاد

تم استبعاد المصابين بأي من اختلاطات الداء السكري أو لديهم قصة مرض مزمن (كقصور الكلية أو الكبد)، أو المصابين بآفات أو تشوهات عضلية هيكلية أو قلبية مرافقة. وكذلك تم استبعاد الأطفال واليافعين الذين كانت قيم TAG عندهم أكبر من 400 ملغ/دل.

6.7 جمع المعطيات وقياس المتغيرات

تم ملء استبانة البحث بالمعطيات الخاصة بكل مشارك (الملحق 3)، وتشمل كلاً مما يلي:

6.7.1 المعلومات الشخصية

تم أخذ الاسم والعمر والجنس ورقم الهاتف، ووضع رقم تسلسلي خاص بكل مشارك. كما تم التحري عن وجود قصة إصابة مشخصة بالداء السكري ومدته ونوع العلاج المطبق له في حال وجوده. وتم التقصي عن وجود مرض مزمن كقصور كلوي أو كبدي لتحري حالات الاستبعاد، وذلك بمقابلة مباشرة مع المريض بحضور أحد والديه مع أخذ القصة العائلية المفصلة.

6.7.2 القياسات البشرية (الأنثروبومترية) والسريية

- العمر والجنس
- الطول بوضعية الوقوف (بالمتر) باستخدام المقياس الشريطي والوزن (بالكيلوغرام) لحساب منسوب كتلة الجسم BMI بتقسيم الوزن (كغ) على مربع الطول (م²) وذلك لتحديد وجود بدانة. تم قياس الوزن باستخدام مقياس رقمي معايير (دون أحذية ولباس خفيف) (Nuttall, 2015).
- ضغط الدم الانقباضي والانقباضي (سم زئبقي) حيث تم القياس صباحاً مرتين بفواصل 10 دقائق بمقياس ضغط هوائي خاص بالأطفال بوضعية الجلوس وحساب متوسط القياسين (Manual, 2007).

6. 7. 3 القياسات المخبرية

تم إجراء قياسات الكرياتينين (لتحري القصور الكلوي) والألبومين (لتحري القصور الكبدي) والغلوكوز وبروفيل الشحميات (الكولسترول الكلي TC وثلاثيات أسيل الغليسروول TAG وكولسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة) و CRP والأنسولين والخضاب السكري والإبريسين.

6. 8 اعتيان الدم وحساب بعض المتثابتات

جرى اعتيان الدم الوريدي صباحاً من كل مشارك بعد صيام ليلة كاملة (14 ساعة)، وتم توزيع العينة على ثلاثة أنابيب: أنبوب يحوي فلوريد الصوديوم Sodium fluoride لمعايرة الغلوكوز في البلازما؛ وأنبوب يحوي مانع تخثر إيتيلين - ثنائي أمين رباعي حمض الخل EDTA (Ethylene- diamine - tetra -acidetic acid) لإجراء اختبار الخضاب السكري في الدم الكامل؛ وأنبوب جاف (دون إضافات) للحصول على المصل serum لإجراء قياس باقي المتثابتات. تم إجراء الاختبارات جميعها خلال 24 ساعة عدا الإبريسين الذي تم حفظ قسم من المصل بدرجة حرارة منخفضة -20 درجة مئوية في مخبر الوراثة في كلية الطب البشري لإجراء معايرته لاحقاً (بحسب التعليمات الموجودة على طقم الكواشف).

تم إجراء الاختبارات في مخبر الكيمياء الحيوية في كلية الطب بجامعة دمشق على مقياس الطيف الضوئي PRIM (SECOMAM) الفرنسي، وإجراء اختبار الخضاب السكري على جهاز HemoCue السويدي في مخبر العيادات الشاملة التابعة لوزارة الصحة، أما اختبار الإبريسين فقد تم إجراؤه في مخبر بنك الدم التابع لجامعة دمشق على جهاز (TECAN) النمساوي.

6. 9 طرائق إجراء القياسات المخبرية

6. 9. 1 معايرة الكرياتينين

تمت معايرة الكرياتينين باستخدام طقم كواشف جاهز من شركة (Dirui, China) على جهاز PRIM (SECOMAM) الفرنسي بالطريقة اللونية (طريقة جافيه Jaffe Picric Acid Method).

المبدأ : يتفاعل الكرياتينين مع حمض المر Picric Acid في وسط قلوي (بإضافة أساس ماءات الصوديوم) وخالي من البروتينات ليشكل معقداً لونياً أحمر (تفاعل جافيه) تقاس شدته عند طول موجة 500-520 نانومتر، حيث تتناسب شدة اللون الناتجة مع تركيز الكرياتينين في العينة (الواحدة المستخدمة هي ملغ/دل) (Vasiliades, 1976).

6. 9. 2 معايرة الألبومين

تمت معايرة الألبومين بالطريقة الإنزيمية اللونية باستخدام طقم كواشف جاهز من شركة (Dirui, China) على جهاز PRIM (SECOMAM) الفرنسي بطريقة أخضر البروموكريزول اللونية (Bromocresol Green Method).

المبدأ : يرتبط الألبومين مع صبغة أخضر البروموكريزول Bromocresol Green dye في وسط حمضي (PH=4-4.2) ويشكلان معقداً لونياً أزرق مخضراً. تقاس شدة اللون الناتج عند طول موجة 630 نانومتر، وهي تتناسب مع تركيز الألبومين الموجود في العينة (الواحدة المستخدمة هي غ/ل) (Leary, Pembroke, & Duggan, 1992).

6. 9. 3 معايرة كيناز الكرياتين

تم استخدام طقم كواشف جاهز (KIT (CK (NAC act.) من شركة Coral Clinical Systems على جهاز PRIM (SECOMAM) الفرنسي والذي يعتمد على الطريقة الحرائكية (Chemnitz, Schmidt, Koller, & Busch, 1979).

المبدأ : يتفاعل فسفات الكرياتين مع ثنائي فسفات الأدينوزين ADP بوجود كيناز الكرياتين CK Creatin Kinase ويعطي كرياتين مع ثلاثي فسفات الأدينوزين ATP. يتفاعل الجلوكوز مع ATP بوجود هيكسوكيناز Hexokinase ويحطي HK وغلوكوز -6 فسفات مع ADP ثم يتفاعل الجلوكوز -6 فسفات مع NADP بوجود G6P-DH

غلوكوز -6- فسفات دي هيدروجيناز ليعطي غلوكونات -6- فسفات و $\text{NADPH} + \text{H}^+$ ، تقرأ الامتصاصية مباشرة ثم تقرأ ثلاث مرات بفاصل 60 ثانية ويحسب المتوسط وذلك عند طول موجة 340 نانومتر (الواحدة المستخدمة هي وحدة/ل).

6. 9. 4 معايرة الغلوكوز

تمت معايرة الغلوكوز بالطريقة الإنزيمية اللونية باستخدام طقم كواشف جاهز من شركة (Dirui, China) على جهاز PRIM (SECOMAM) الفرنسي.

المبدأ : تتم أكسدة الغلوكوز بإنزيم أوكسيداز الغلوكوز GOD إلى حمض الغلوكوني Glucuronic Acid وببروكسيد الهيدروجين H_2O_2 الذي يتفاعل بوجود إنزيم البيروكسيداز POD مع مركب 4-أمينو أنتي بيرين 4-aminoantipyrine ويتكاثف مع الفينول phenol لتشكيل معقد كينوني بنفسجي محمر p-bezoquinone-mono-imino phenazon تتناسب شدة لونه مع تركيز الغلوكوز في العينة . والتي تقاس عند طول موجة 500 نانومتر (الواحدة المستخدمة هي ملغ/دل) (Lott & Turner, 1975).

H2O2 -

6. 9. 5 معايرة الخضاب السكري

تم استخدام طقم كواشف جاهز من شركة Boditech, Korea بطريقة التآلق المناعي fluorescence Immunoassay FIA

المبدأ : ترتبط أضداد الخضاب السكري البشري المتقارنة بالتآلق الموجودة بوقاء التحري مع الخضاب السكري في العينة مشكلة معقدات مناعية تهاجر عبر النتروسيلولوز في شريط الاختبار الموجود في الخرطوشة إذ يتم أسرها من قبل أضداد الخضاب السكري البشري المثبتة في خط الاختبار ويتم مسح التآلق وقياس تركيز الخضاب السكري بقراءته على جهاز HemoCue السويدي (الواحدة المستخدمة هي النسبة المئوية %) (El Farazdag & Abd El Karim, 2019).

6. 9. 6 معايرة الأنسولين

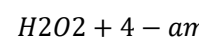
تم استخدام طقم كواشف جاهز من شركة SEKISUI MEDICAL CO., LTD اليابانية والذي يعتمد على الطريقة العكسية المناعية المعززة باللاتكس على جهاز PRIM (SECOMAM) الفرنسي.

المبدأ: تشكل جسيمات اللاتكس المغلفة بالأضداد النوعية للأنسولين البشري معقداً مناعياً بوجود الأنسولين في العينة، يسبب هذا المعقد زيادة العكر ما يؤدي إلى زيادة في امتصاص الضوء، والذي يقاس مرتين عند طول موجة يتراوح بين 570 نانومتر و 800 نانومتر ثم يقارن مع عياري للأنسولين ذو تراكيز معلومة (الواحدة المستخدمة هي ميكرو وحدة/مل) (SEKISUI MEDICAL CO., 2017).

6. 9. 7 معايرة الكوليسترول الكلي

تمت معايرة الكوليسترول الكلي بالطريقة الإنزيمية اللونية باستخدام طقم كواشف جاهز من شركة Dirui, China و على جهاز PRIM (SECOMAM) الفرنسي.

المبدأ: تتحلل إسترات الكوليسترول بواسطة إستيراز الكوليسترول CE إلى الكوليسترول والحموض الدهنية الحرة، ليتأكسد الكوليسترول بواسطة إنزيم أكسيداز الكوليسترول CO وينتج الكوليستينون - 3 - en - 4 - cholesteric ketone وبيروكسيد الهيدروجين H₂O₂، ثم يتفاعل H₂O₂ مع 4- أمينو أنتي بيرين وبارا هيدروكسي حمض البنزويك (بوجود البيروكسيداز POD) ويتشكل معقداً كينونياً ملوناً، تقاس شدة اللون عند طول موجة 500-520 نانومتر، وتتناسب شدة اللون مع تركيز الكوليسترول الكلي في العينة (الواحدة المستخدمة هي ملغ/دل) (Artiss & Zak, 1997).



6. 9. 8 معايرة كولسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة

تمت المعايرة باستخدام طقم كواشف جاهز من شركة Dirui, China بطريقة دكستران سلفات المغنيزيوم (التجريد)

على جهاز PRIM (SECOMAM) الفرنسي.

المبدأ: يتم تجريد جزيئات LDL و VLDL الموجودة في العينة باستخدام عديد سكاريد ووجود الأيونات الموجبة ثنائية التكافؤ وبعدها يتم قياس كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة density cholesterol HDL-C High-lipoprotein الموجود في السائل الطافي باتباع نفس الخطوات المذكورة في قياس الكوليسترول الكلي في العينة (الواحدة المستخدمة هي ملغ/دل) (Artiss & Zak, 1997).

6. 9. 9 معايرة ثلاثيات أسيل الغليسيرول

تمت المعايرة باستخدام طقم كواشف جاهز من شركة Dirui, China المعتمد على الطريقة الإنزيمية اللونية و على جهاز PRIM (SECOMAM) الفرنسي.

المبدأ : تتحلله ثلاثيات أسيل الغليسيرول إلى حموض دهنية وجليسرول glycerol بوجود ليباز البروتينات الشحمية lipoprotein lipase LPL ثم تتم فسفرة الغليسرول الناتج بوجود ثلاثي فسفات الأدينوزين ATP وإنزيم كيناز الغليسرول glycerol kinase GK وشوارد المغنيزيوم إلى 3- فسفات الغليسرول glycerophosphate - 3 G-3-P والذي يتفاعل مع الأكسجين وبوجود أكسيداز فسفات الغليسرول glycerol phosphate oxidase GPO ليعطي ثنائي هيدروكسي الأسيتون المفسفت DHP dihydroxyacetone phosphate وبيروكسيد الهيدروجين، يتفاعل بيروكسيد الهيدروجين مع 4 أمينو أنتي بيرين 4- كلوروفينول بوجود البيروكسيداز POD ليعطي الماء H₂O وصبغة الكينون إيمين quinone imine pigment والتي تتناسب شدة لونها مع تركيز ثلاثيات أسيل الغليسرول في العينة وتقاس شدة اللون عند طول موجة 520-560 نانو متر (الواحدة المستخدمة هي ملغ/دل) (Shephard & Whiting, 1990) .

6. 9. 10 معايرة البروتين التفاعلي C

استخدم طقم كواشف جاهز من شركة Dirui, China وتمت المعايرة بالطريقة المناعية العكسية المعززة باللاتكس

Latex Enhanced- Immunturbidimetric Assay على جهاز PRIM (SECOMAM) الفرنسي.

المبدأ: تتفاعل جزيئات اللاتكس المغطاة بأضداد البروتين المتفاعل C الموجودة في الكاشف مع البروتين

المتفاعل C الموجود في العينة مشكلة معقدات مناعية تسبب عكراً (يزيد امتصاص الضوء) حيث تتناسب شدة

امتصاص الضوء مع تركيز CRP في العينة.

يتم حساب فرق الامتصاص بفاصل 276 ثانية وعند طول موجة 546 نانومتر. ثم يقارن فرق الامتصاص

مع منحنى عياري (مكون من خمس نقاط من عياري متمم تمت معاملته بنفس الطريقة بعد تمديده) ويحسب

تركيز CRP الموجود في العينة (الواحدة المستخدمة هي مغ/ل) (Cölfen et al., 2002).

6. 9. 11 حساب بعض المتثابتات الأخرى

• حساب كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة وفق معادلة فريدوالد Friedwald باستخدام قيم

الكوليسترول الكلي TC وكوليسترول HDL وثلاثيات أسيل الغليسيرول TAG (الواحدة المستخدمة هي

ملغ /دل) كما يلي (Friedewald, Levy, & Fredrickson, 1972):

$$LDL-C = TC - (HDL-C + TAG/5)$$

• حساب مستوى الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة non-HDL-C (ملغ/دل)

ب طرح مستوى HDL-C (ملغ /دل) من مستوى TC (ملغ /دل)

• حساب نموذج الاستتباب لقياس مقاومة الأنسولين وفق نموذج HOMA-IR Homeostatic Model

Assessment of Insulin Resistance وذلك وفق المعادلة التالية (Matthews et al., 1985):

$$HOMA-IR = \text{تركيز الجلوكوز الصباحي (ملغ/دل)} \times \text{تركيز الأنسولين} \div 405$$

6. 9. 12 معايرة الإبريسين

تمت المعايرة بنموذج الشطيرة من طريقة مقايسة الممتر المناعي المرتبطة بالإنزيم Sandwich-Enzyme- ELISA linked Immuno-sorbent Assy باستخدام طقم كواشف جاهز من شركة Sunlong biotech Co الصينية، وتم اتباع التعليمات الموجودة في دليل العمل المرفق بطقم الكواشف، وتمت القراءة على جهاز TECAN النمساوي في مخبر بنك الدم التابع لجامعة دمشق.

حساسية هذه الطريقة هي 0.1 نانوغرام /مل.

مبدأ التفاعل: تثبت مسبقاً على جدران حجيرات الصفيحة الخاصة بهذا التحليل أضعاد أحادية النسيلة نوعية للإبريسين، ثم ترتبط هذه الأضعاد مع الإبريسين الموجود في كل من العيارات والعينات ليتشكل معقد بينهما. ثم، وبعد الحضان بدرجة 37 مئوية، تجرى عملية الغسيل للتخلص من المركبات غير المرتبطة. يرتبط المعقد الناتج (الإبريسين مع الضد أحادي النسيلة النوعي له) مع الضد IgG النوعي للإبريسين والمقترن بإنزيم بيروكسيداز الفجل الحار horseradish peroxidase HRP. وبعد الحضان والغسيل يتم القياس الكمي لفاعلية HRP باستخدام ركيزة رباعي ميثيل البنزيدين Tetramethylbenzidine (TMB) التي تستخدم لكشف تغير اللون اعتماداً على درجة PH وتعطي معقداً أزرق اللون. ثم يوقف التفاعل بين المعقد والركيزة TMB بمحلول إيقاف التفاعل الذي يغير درجة PH مما يؤدي إلى تعطيل إنزيم البيروكسيداز ويتحول اللون الأزرق إلى الأصفر الذي تقاس كثافته الضوئية عند طول الموجة 450 نانومتر، وتتناسب شدة لون المعقد مع تركيز الإبريسين في العينة.

يتم حساب تركيز الإبريسين من معادلة المنحنى المعياري المجهز سابقاً باستخدام عيارات معروفة التراكيز والمرسوم وفقاً لتراكيز العيارات مقابل قراءات الكثافة الضوئية لها (Optical Density (OD والواحدة المستخدمة هي نغ /مل.

المواد الموجودة في طقم الكواشف: دليل العمل، غشاء لتغطية الصفيحة وحمايتها من التلوث أثناء الحضان (عدد 2) ، كيس مختوم لوضع محاليل العمل والعينات بعد الانتهاء من المعايرة حيث تعد مخلفات بيولوجية، صفيحة الحجيرات واحدة، العياري بتركيز 45 نغ/مل (علبة واحدة 0.5 مل)، محلول تمديد العياري (علبة واحدة

1.5 مل)، بيروكسيداز الفجل الحار HRP المقترن بـضد IgG نوعي للإيريسين (علبة واحدة 6 مل)، محلول تمديد العينات (علبة واحدة 6 مل)، محلول المولد الصباغي A (علبة واحدة 6 مل) ومحلول المولد الصباغي B (علبة واحدة 6 مل) لإظهار اللون الأزرق، محلول إيقاف التفاعل الذي يحول اللون الأزرق إلى الأصفر (علبة واحدة 6 مل)، محلول الغسيل (علبة واحدة 20 مل).

طريقة العمل: ترك الكواشف والعينات في درجة حرارة الغرفة (22-28 درجة مئوية) لمدة 30 دقيقة على الأقل ومن ثم تم إضافة المقادير التالية إلى الحجيرات:

- إضافة 40 ميكرو لتر من محلول التمديد و 10 ميكرو لتر من كل من العيارات والعينات إلى الحجيرة الموافقة عدا حجيرة البلاك.
- حضن الصفيحة لمدة 30 دقيقة بدرجة حرارة 37 درجة مئوية بعد تغطيتها.
- نزع غشاء التغطية وشفط المحلول من الحجيرات ثم إضافة محلول الغسيل الممدد والانتظار 30 ثانية ثم شطفه وتكرار عملية الغسيل خمس مرات.
- إضافة 50 ميكرو لتر من HRP لكل الحجيرات عدا حجيرة البلاك ثم الحضن مدة 30 دقيقة بدرجة 37 مئوية بعد تغطية الصفيحة وكررت عملية الغسيل السابقة خمس مرات.
- إضافة 50 ميكرو لتر من مولد الصباغ Chromogen A و 50 ميكرو لتر من مولد الصباغ B لكل حجيرة والحضن لمدة 15 دقيقة بدرجة حرارة 37 درجة مئوية ليحدث التفاعل اللوني (تشكل اللون الأزرق).
- إضافة 50 ميكرو لتر من محلول إيقاف التفاعل لكل حجيرة لإنهاء التفاعل حيث يتغير اللون الأزرق إلى اللون الأصفر.
- قراءة الامتصاصية OD عند طول الموجة 450 نانومتر خلال 15 دقيقة.
- رسم المنحنى المعياري وحساب تراكيز الإيريسين في العينات استناداً إلى معادلة المنحنى باستخدام برمجيات ميكروسوفت إكسل.

6. 8 التحليل الإحصائي

تم استخدام برنامج SPSS الإحصائي (Chicago, Illinois) لتقييم نتائج البحث بعد عرض قيمها على شكل متوسط $\pm$ انحراف معياري ($mean \pm SD$)، وتم استخدام تحليل التباين أحادي الاتجاه ANOVA (مع اختبار بونفيروني أحياناً) لمقارنة المتوسطات لأكثر من مجموعتين، وإجراء اختبار t-test لتقييم اختلاف قيم المتوسطات بين كل مجموعتين من مجموعات الدراسة. كما تم تقييم الارتباطات correlation بين القيم باستخدام تقنية بيرسون Pearson's correlation technique. كما تم استخدام تحليل التحوف الإمدادي (الثنائي) اللوجستي binary logistic regression analysis لحساب نسبة الأرجحية، وتم رسم منحنى تشغيل خصائص المستقبل ROC (receiver operating characteristic curve) وتحديد المساحة تحت المنحنى Area under the Curve AUC. وفي كل الحالات، تم اعتبار قيم الاحتمالية (P) الأقل من 0.05 ذات دلالة إحصائية، وتم رسم المخططات البيانية الموجودة في هذه الدراسة بمساعدة برنامج GraphPad Prism (GraphPad software Inc.).

الفصل (7) نتائج الدراسة

Study results

7.1 عرض إجمالي النتائج

يعرض الجدولان 6 و 7 المعطيات الأنثروبومترية والسريية والمخبرية، الإجمالية وحسب الجنس، على التوالي، لكل مجموعة من مجموعات الدراسة الثلاث 84 مشاركاً (47 أنثى و 37 ذكراً):

المجموعة الأولى (المجموعة الشاهد): ضمت 28 مشاركاً (16 أنثى و 12 ذكراً) من الأطفال واليافعين الأسوياء المقاربين من ناحية العمر والجنس لمجموعتي المرضى.

المجموعة الثانية (مجموعة البدانة): ضمت 28 مشاركاً بديناً من الأطفال واليافعين بينهم 19 أنثى و 9 ذكور.

المجموعة الثالثة (مجموعة T2DM): ضمت 28 مشاركاً (12 أنثى و 16 ذكراً) من الأطفال واليافعين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري.

7.2 دراسة توزيع المعطيات

أشار التحليل الإحصائي لكل من المتتباتات إلى أن توزيع معطياتها كان توزعاً نظامياً أو قريباً منه، مع غياب القيم المفقودة أو الشاذة المؤثرة في كل المجموعات. ولذا تم عرض نتائج المتتباتات المستمرة على شكل المتوسط (M) والانحراف المعياري SD. أما المتغيرات الفئوية، كالجنس والبدانة والسكري، فتم عرض عددها ونسبها المئوية. كما أن عدد المشاركين في كل مجموعة أكبر من 25 مشاركاً. وهذا كله سمح بإجراء الاختبارات الإحصائية المتتباتية في التحليل الإحصائي بما في ذلك تحليل التباين أحادي الاتجاه ANOVA لمقارنة المتوسطات لأكثر من مجموعتين، واختبار t لمقارنة المتوسطات بين مجموعتين، وتقانة بيرسون Pearson لدراسة الارتباطات correlations بين المتتباتات. وقد اعتبرت قيمة p الأقل من 0.05 قيمة ذات اعتداد إحصائي.

الجدول 6: مقارنة المعطيات الأنثروبومترية والسريرية والمخبرية لمجموعات الدراسة

الاعتداد (P)†	المجموعة 3 (T2DM)	المجموعة 2 (البدانة)	المجموعة 1 (الشواهد)	العدد
	28	28	28	
الجنس	إناث: عدد (%)	16 (57.1%)	19 (67.9%)	12 (42.9%)
	ذكور: عدد (%)	12 (42.9%)	9 (32.1%)	16 (57.1%)
متوسط (M) وانحراف معياري (SD)	SD	M	SD	M
العمر (سنة)	4.11	14.29	3.95	12.96
مدة الداء السكري (سنة)	0.98	1.71	--	--
منسب كتلة الجسم (كغ/م ²)	5.50	22.31	2.09	31.77
ضغط الدم الانقباضي (سم زئبقي)	0.88	13.21	0.90	11.18
ضغط الدم الانبساطي (سم زئبقي)	1.33	6.71	1.13	6.64
الكرياتينين (ملغ/دل)	0.19	0.82	0.14	0.86
الألبومين (غ/ل)	0.63	4.57	0.63	4.61
كيناز الكرياتين (وحدة/ل)	17.08	79.46	22.00	77.89
الخصاب السكري (%)	2.75	7.97	0.46	4.81
الغلوكوز الصيامي (ملغ/دل)	60.45	152.39	9.98	91.29
الأنسولين الصيامي (μU/ml)	5.02	26.70	3.73	22.16
HOMA-IR	4.10	10.01	1.13	5.02
TAG (ملغ/دل)	39.84	134.00	37.37	155.82
TC (ملغ/دل)	33.26	151.68	26.31	159.54
كوليسترول HDL (ملغ/دل)	5.50	51.04	5.62	50.07
كوليسترول LDL (ملغ/دل)	29.88	73.84	21.80	78.30
non-HDL-C (ملغ/دل)	34.05	100.64	26.91	109.46
نسبة TC إلى HDL-C	0.75	3.01	0.65	3.22
نسبة LDL-C إلى HDL-C	0.64	1.48	0.51	1.59
نسبة non-HDL-C إلى HDL-C	0.75	2.01	0.65	2.22
نسبة TAG إلى HDL-C	0.92	2.68	0.87	3.14
البروتين التفاعلي C (مغ/ل)	2.79	2.94	3.30	2.55
الإبريسين (نغ/دل)	2.90	10.31	3.09	15.21

HOMA-IR: نموذج الاستنباب لقياس مقاومة الأنسولين؛ HDL: البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة؛ LDL: البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة؛ non-HDL-C: الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة؛ TAG: ثلاثيات أسيل الغليسيرول؛ T2DM: النمط الثاني من الداء السكري؛ TC: الكوليسترول الإجمالي.

† قيم P: NS: أكثر من 0.05؛ *: أقل من 0.05؛ **: أقل من 0.01؛ ***: أقل من 0.001؛ ****: أقل من 0.0001.

تستند قيمة الاعتداد A إلى تحليل الأنوفا، أما القيم الأخرى فتستند إلى اختبار t- (B1: البدانة مقابل الشواهد؛ B2: السكري مقابل الشواهد؛ C: السكري مقابل البدانة).

الجدول 7: مقارنة المعطيات الأنثروبومترية والسرييرية والمخبرية بين الذكور والإناث في كل من مجموعات الدراسة الثلاث واعتداد الفرق بينهما (p) وفق اختبار t-test.

المجموعة 1 (الشواهد)			المجموعة 2 (البدانة)			المجموعة 3 (T2DM)		
إناث (عدد: 16)	ذكور (عدد: 12)	p	إناث (عدد: 19)	ذكور (عدد: 09)	p	إناث (عدد: 12)	ذكور (عدد: 16)	p
SD M	SD M		SD M	SD M		SD M	SD M	
العمر (سنة)	3.8 13.7	*	4.4 12.8	3.0 13.2	NS	3.0 15.3	4.7 13.5	NS
مدة الداء السكري (سنة)	0.0 0.0	NS	0.0 0.0	0.0 0.0	NS	1.0 1.8	1.0 1.6	NS
منسب كتلة الجسم (كغ/م ²)	5.2 17.7	NS	2.34 31.85	1.56 31.61	NS	4.7 24.5	5.6 20.6	NS
SBP (سم زئبقي)	0.8 11.3	NS	0.8 10.9	1.0 11.7	*	0.8 12.8	0.8 13.6	*
DBP (سم زئبقي)	0.8 6.0	NS	1.1 6.4	1.2 7.1	NS	0.9 5.9	1.3 7.3	*
الكرياتينين (ملغ/دل)	0.1 0.6	NS	0.1 0.9	0.2 0.9	NS	0.2 0.8	0.2 0.8	NS
الألبومين (غ/ل)	0.4 4.3	NS	0.6 4.5	0.7 4.8	NS	0.7 4.6	0.6 4.6	NS
كيناز الكرياتينين (وحدة/ل)	17.7 65.0	NS	24.5 77.7	16.7 78.3	NS	17.9 79.6	17.1 79.4	NS
الخصاب السكري (%)	0.5 4.5	NS	0.5 4.8	0.3 4.9	NS	2.9 9.2	2.2 7.0	*
الغلوكوز (ملغ/دل)	6.4 80.9	NS	8.2 89.2	12.3 95.7	NS	80.6 172.5	35.4 137.3	NS
الأنسولين (μU/ml)	3.0 24.9	NS	3.6 21.8	4.2 22.9	NS	6.0 26.6	4.3 26.8	NS
HOMA-IR	0.6 5.0	NS	1.0 4.8	1.3 5.4	NS	5.4 11.3	2.6 9.0	NS
TAG (ملغ/دل)	20.0 107.7	NS	32.6 151.5	46.8 164.9	NS	50.7 145.7	27.9 125.3	NS
TC (ملغ/دل)	19.0 131.4	NS	25.6 158.5	29.2 161.8	NS	39.6 162.2	26.2 143.8	NS
HDL-C (ملغ/دل)	5.3 53.9	NS	2.3 48.8	9.1 52.7	NS	5.2 51.4	5.9 50.8	NS
LDL-C (ملغ/دل)	18.3 56.0	NS	22.0 79.3	22.5 76.1	NS	34.8 81.6	25.2 68.0	NS
non-HDL-C (ملغ/دل)	21.0 77.6	NS	26.1 109.6	30.3 109.1	NS	40.1 110.8	27.7 93.1	NS
HDL-C/TC	0.5 2.5	NS	0.6 3.3	0.8 3.1	NS	0.8 3.2	0.7 2.9	NS
HDL-C/LDL-C	0.4 1.1	NS	0.5 1.6	0.6 1.5	NS	0.7 1.6	0.6 1.4	NS
HDL-C/non-HDL-C	0.5 1.5	NS	0.6 2.3	0.8 2.1	NS	0.8 2.2	0.7 1.9	NS
HDL-C/TAG	0.5 2.0	NS	0.7 3.1	1.2 3.2	NS	1.2 2.9	0.7 2.5	NS
CRP (مغ/ل)	0.9 2.0	NS	0.6 1.6	5.4 4.6	*	3.7 3.6	1.9 2.5	NS
الإيريسين (نغ/دل)	2.7 11.1	*	3.2 15.0	3.0 15.7	NS	2.7 10.7	3.1 10.0	NS

CRP: البروتين التفاعلي C؛ DBP: ضغط الدم الانبساطي؛ HOMA-IR: نموذج الاستتباب لقياس مقاومة الأنسولين؛ HDL-C: كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة؛ IHD: مرض القلب الإقفاري؛ LDL-C: كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة؛ non-HDL-C: الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة؛ SBP: ضغط الدم الانقباضي؛ TAG: ثلاثيات أسيل الغليسيرول؛ TC: الكوليسترول الإجمالي.

[قيمة p وفق الاختبار t: NS: أكثر من 0.05 (الفرق غير مهم إحصائياً)؛ *: أقل من 0.05 (الفرق مهم إحصائياً)].

7.3 مقارنة المعطيات بين المجموعات المدروسة وحسب الجنس

7.3.1 توافق الجنس والعمر بين المجموعات

أظهرت الاختبارات الإحصائية توافق المجموعات الثلاث من حيث العمر والجنس (الجدول 6)، حيث لم يكن الفرق بين متوسطات أعمار المجموعات معتداً به إحصائياً وفق اختبار الأنوفا واختبار t . وكذلك تقاربت نسب الإناث إلى الذكور في المجموعات الثلاث وفق ما أظهره اختبار مربع كاي (الجدول 6).

7.3.2 منسب كتلة الجسم

يعرض الشكل 20 متوسطات قيم BMI (كغ/م²)، ويتضح منه وجود فرق يعتد به إحصائياً بين هذه المتوسطات بين المجموعات الثلاث وفق اختبائي الأنوفا ($P > 0.0001$) و t ($P > 0.0001$) في كل الحالات عدا الفرق بين البدنيين والسكريين حيث كانت ($P > 0.001$). وكانت قيمة هذا المنسب أعلى في مجموعة البدانة (31.77 ± 31.77)

2.09؛ المجال: 30.08 –

(38.95) تلتها مجموعة السكري

(22.31 $\pm$ 5.50؛ المجال:

6.36 – 32.86) ثم مجموعة

الشواهد (4.33 $\pm$ 17.41؛ المجال:

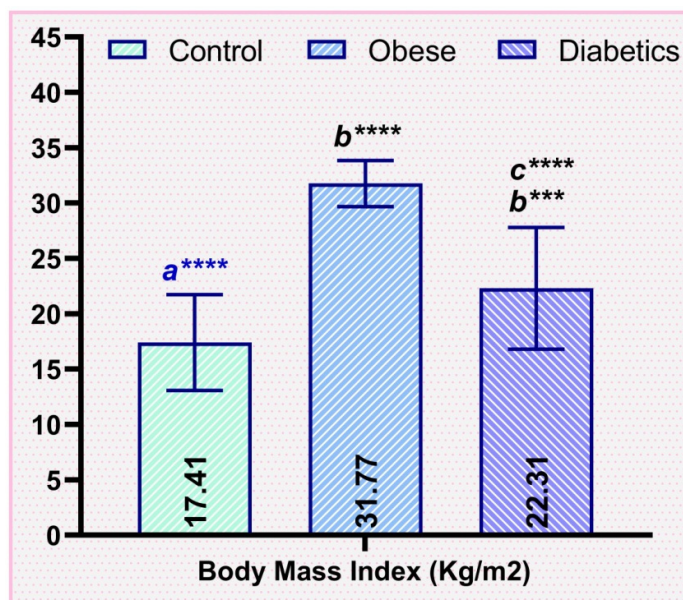
(7.32 – 25.49) (الجدول 6).

ولم يؤدّ اختلاف الجنس

في المجموعات المدروسة إلى

اختلاف قيم BMI بشكل معتد به

إحصائياً (الجدول 7).



الشكل 20: مقارنة متوسطات قيم منسب كتلة الجسم بين المجموعات المدروسة. Control: المجموعة الأولى (الشواهد)؛ Obese: المجموعة الثانية (البدانة)؛ Diabetics: المجموعة الثالثة (مجموعة مرضى T2DM). [قيم الاعتداد (P): تستند القيمة a إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيم b و c إلى الاعتداد وفق اختبار t (b): بالمقارنة مع الشواهد؛ c : بالمقارنة مع البدنيين). $0.001 > P$: ***؛ $0.0001 > P$: ****.

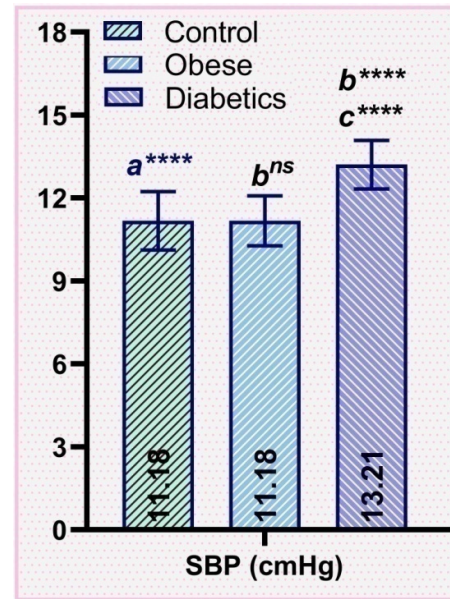
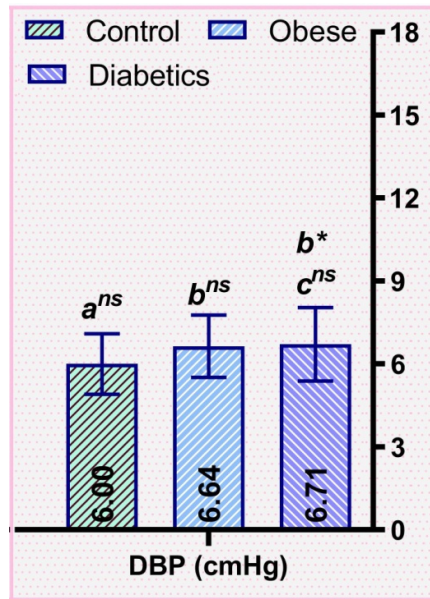
7. 3. 3 ضغط الدم الانقباضي والانقباضي

يعرض الجدول 8 والشكلان 21 و22 مقارنة نتائج قياسات SBP و DBP (سم زئبقي) بين مجموعات الدراسة الثلاث، ويوضح أن اختبار الأنوفا أظهر اختلافاً معتداً به إحصائياً بين قيم متوسطات SBP ($0.0001 > P$) ولكن ليس بين قيم DBP ($0.05 < P$). لكن اختبار t- أظهر ارتفاعاً معتداً به إحصائياً في قيم SBP فقط عند السكريين مقارنة بكل من الأسوياء والبدنيين ($0.0001 > P$ في الحالتين).

الجدول 8: مقارنة متوسطات قيم ضغط الدم الانقباضي والانقباضي بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	ضغط الدم الانقباضي (سم. زئبقي)			ضغط الدم الانقباضي (سم. زئبقي)		
	المتوسط	SD	المجال	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد Control	11.18	1.06	14-9	6.00	1.09	8-4
2: البدانة Obese	11.18	0.91	13-9	6.64	1.13	9-5
3: السكري T2DM	13.21	0.88	15-11	6.71	1.33	9-5
قيمة P (وفق اختبار الأنوفا)	أقل من 0.0001			غير معتد به (أكبر من 0.05)		

SD: الانحراف المعياري؛ T2DM: النمط الثاني من الداء السكري.



الشكل 21: مقارنة قيم الضغط الانقباضي SBP
الشكل 22: مقارنة قيم الضغط الانقباضي DBP
بين المجموعات المدروسة. Control: المجموعة الأولى (الشواهد)؛ Obese: المجموعة الثانية (البدانة)؛ Diabetics: المجموعة الثالثة (مجموعة مرضى T2DM).

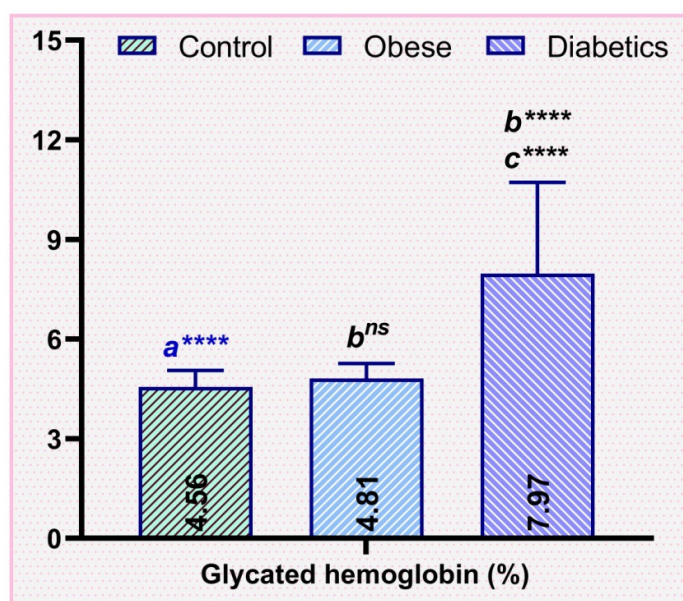
إقيم الاعتدال (P): تستند القيمة a إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيم b و c إلى الاعتدال وفق اختبار t- (b: بالمقارنة مع الشواهد؛ c: بالمقارنة مع البدنيين). ns: $0.05 < P$ (غير معتد به إحصائياً)؛ * : $0.05 > P$ ؛ **** : $P > 0.0001$.

كما أظهر اختبار-t أن الفرق الوحيد المعتمد به إحصائياً ($P > 0.05$) في قيم DBP كان موجوداً عند مقارنة السكريين مع الشواهد فقط (الشكل 22).

ومن ناحية أخرى، فقد كان SBP أعلى بشكل معتمد به إحصائياً عند الذكور مقارنة بالإناث في كل من مجموعتي البدانة وT2DM ($P > 0.05$). كما كانت قيم DBP أعلى بشكل معتمد به إحصائياً عند الذكور مقارنة بالإناث في مجموعة T2DM ($P > 0.05$). أما باقي الفروقات بين الجنسين في المجموعات الثلاث في قيم SBP وDBP فلم تتصف بالاعتداد الإحصائي (الجدول 7).

7. 3. 4 الخضاب السكري

كانت قيم متوسطات الخضاب السكري (%) في أعلى مستوى في مجموعة T2DM (7.97 ± 2.75 ؛ المجال: 5.14 - 14.42) ثم في مجموعة البدانة (4.81 ± 0.46 ؛ المجال: 4.01 - 5.81)، وكانت أقل القيم عند مجموعة الشواهد (4.56 ± 0.50 ؛ المجال: 4.00 - 5.51) (الجدول 6). أظهر اختبار الأنوفا أن هذا الاختلاف معتمد به إحصائياً ($p > 0.0001$)، ولكن اختبار-t أظهر أن الفرق في مستوى الخضاب السكري بين مجموعتي البدانة والشواهد لم يكن ذا اعتداد إحصائي رغم ارتفاعه عند البدنيين. بالمقابل فقد كانت قيم الخضاب السكري أعلى بشكل معتمد به إحصائياً في مجموعة السكري بالمقارنة مع كل من مجموعتي الشواهد والبدانة



الشكل 23: مقارنة متوسطات قيم الخضاب السكري بين المجموعات المدروسة. Control: المجموعة الأولى (الشواهد)؛ Obese: المجموعة الثانية (البدانة)؛ Diabetics: المجموعة الثالثة (مجموعة مرضى T2DM). إقيم الاعتداد (P): تستند القيمة a إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيم b و c إلى الاعتداد وفق اختبار-t (b): بالمقارنة مع الشواهد؛ c : بالمقارنة مع البدنيين). ns : $P > 0.05$ (غير معتمد به إحصائياً)؛ ****: $P > 0.0001$.

($p > 0.0001$ في الحالتين) (الشكل 23).

أما من ناحية اختلاف قيم الخضاب السكري بين الذكور والإناث في كل من المجموعات المدروسة، فقد كان الفرق بين المتوسطين غير معتد به إحصائياً في مجموعتي الشواهد والبدانة، في حين كانت قيم الخضاب

السكري (%) عند الإناث $9.2 \pm$

2.9؛ المجال: 5.7 – 14.4) أعلى

منها عند الذكور (7.01 ± 2.24 ؛

المجال: 5.14 – 14.26) في

مجموعة T2DM فقط ($P > 0.05$)

(الجدول 7).

الجدول 9: مقارنة متوسطات قيم الغلوكوز الصيامي (ملغ/دل) بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد Control	81.07	7.45	97-70
2: البدانة Obese	91.29	9.98	111-77
3: السكري T2DM	152.39	60.45	324-89
قيمة P (وفق اختبار الأنوفا) أقل من 0.0001			

SD: الانحراف المعياري؛ T2DM: النمط الثاني من الداء السكري.

7.3.5 الغلوكوز الصيامي

أظهرت الدراسة الإحصائية وفق

اختبار الأنوفا (الجدول 9 والشكل

24) فرقاً معتداً به إحصائياً في قيم

الغلوكوز الصيامي (ملغ/دل) بين

المجموعات المدروسة

($P > 0.0001$)، وكانت أعلى القيم

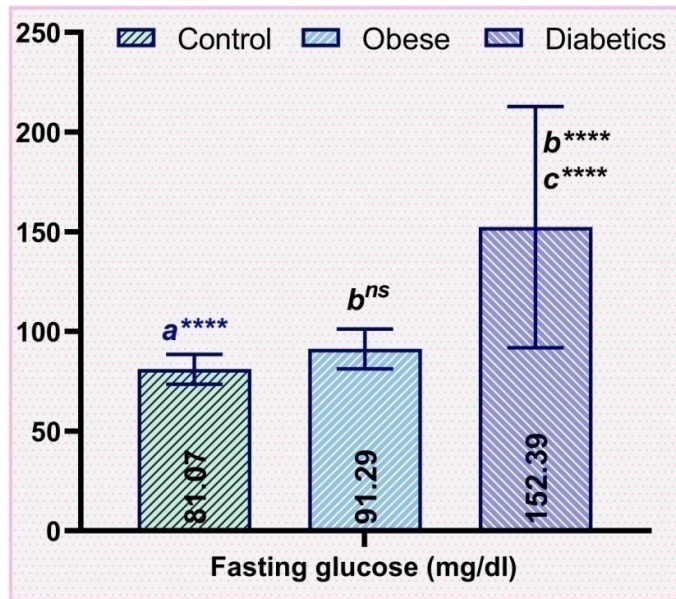
في مجموعة السكري ($152.39 \pm$

60.45؛ المجال: 89 – 324) ثم

في مجموعة البدانة ($91.29 \pm$

9.98؛ المجال: 77 – 111)

وأخيراً في مجموعة الشواهد



الشكل 24: مقارنة متوسطات قيم الغلوكوز الصيامي بين المجموعات المدروسة. Control: المجموعة الأولى (الشواهد)؛ Obese: المجموعة الثانية (البدانة)؛ Diabetics: المجموعة الثالثة (مجموعة مرضى T2DM). [قيم الاعتدال (P): تستند القيمة a إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيم b و c إلى الاعتدال وفق اختبار t (b): بالمقارنة مع الشواهد؛ c : بالمقارنة مع البدنيين). $0.05 < P$: ns (غير معتد به إحصائياً)؛ $[0.0001 > P$: ****].

(81.07 ± 7.45؛ المجال: 70-94). أما نتائج اختبار-t فقد أظهرت أنّ الفرق في مستوى الغلوكوز الصيامي بين مجموعتي البدانة والشواهد لم يكن ذا اعتداد إحصائي رغم ارتفاعه عند البدنيين. بالمقابل فقد كانت قيم الغلوكوز الصيامي أعلى بشكل معتد به إحصائياً في مجموعة السكري بالمقارنة مع كل من مجموعتي الشواهد والبدانة ($P > 0.0001$ في الحالتين) (الشكل 23). ولم يؤدّ اختلاف الجنس في كل من المجموعات المدروسة

الجدول 10: مقارنة متوسطات قيم الأنسولين (ميكرو وحدة دولية /مل) بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد Control	24.13	3.05	30.01-17.95
2: البدانة Obese	22.16	3.73	30.40-14.24
3: السكري T2DM	26.70	5.02	38.33-16.80
قيمة P (وفق اختبار الأنوفا) أقل من 0.001			

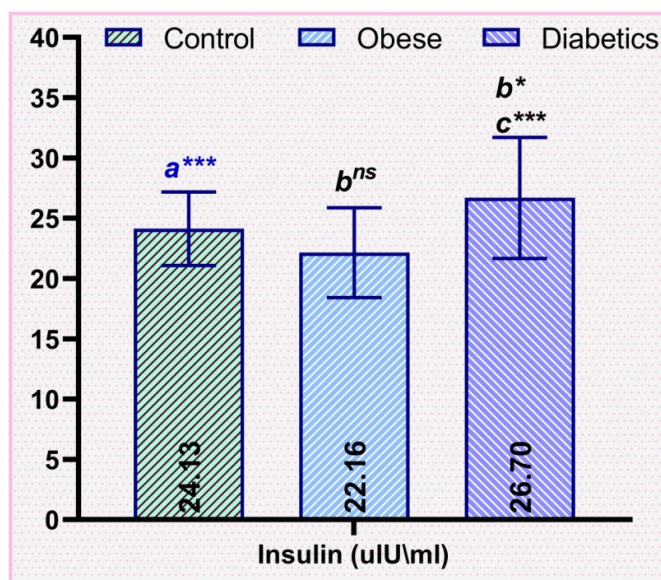
SD: الانحراف المعياري؛ T2DM: النمط الثاني من الداء السكري.

كلها إلى اختلاف متوسطات قيم الغلوكوز الصيامي بشكل معتد به إحصائياً (الجدول 7).

7. 3. 6 الأنسولين

يعرض الجدول 10 والشكل 25 نتائج مقارنة قياسات الأنسولين (ميكرو وحدة

دولية/مل) في مجموعات الدراسة. تباينت قيم المتوسطات بشكل معتد به إحصائياً وفق اختبار الأنوفا ($P > 0.0001$)، وكانت القيم الأعلى لهذا الهرمون في مجموعة T2DM ثم الشواهد ثم البدانة (الجدول 10). ولم يكن انخفاض الأنسولين عند البدنيين مقارنة بالشواهد ذا اعتداد إحصائي ($P < 0.05$) وفق الاختبار-t الذي أظهر



الشكل 25: مقارنة متوسطات قيم الأنسولين الصيامي بين المجموعات المدروسة. Control: المجموعة الأولى (الشواهد)؛ Obese: المجموعة الثانية (البدانة)؛ Diabetics: المجموعة الثالثة (مجموعة مرضى T2DM). إقيم الاعتداد (P): تستند القيمة a إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيم b و c إلى الاعتداد وفق اختبار-t (b): بالمقارنة مع الشواهد؛ c : بالمقارنة مع البدنيين). ns : $P < 0.05$ (غير معتد به إحصائياً)؛ * : أقل من 0.05؛ *** : $P > 0.001$.

أيضاً الاعتدال الإحصائي لارتفاع الأنسولين عند السكريين مقارنة بالشواهد ($0.05 > P$) والبدنيين ($0.001 > P$). وعند دراسة تأثير اختلاف الجنس على قيم الأنسولين في كل من المجموعات الثلاث، لم يُظهر اختبار t- أي اختلاف معتد به إحصائياً بين الذكور والإناث في كل من المجموعات الثلاث (الجدول 7).

7.3.7 مقاومة الأنسولين وفق نموذج الاستتباب

رغم غياب الاعتدال الإحصائي لاختلاف قيمة متوسط HOMA-IR عند البدنيين عن قيمتها عند الأسوياء (الشواهد) وفق الاختبار t- ($0.05 < P$)، أظهر اختبار الأنوفا أنَّ اختلاف متوسطات HOMA-IR بين المجموعات الثلاث ذو اعتدال إحصائي ($0.0001 > P$)، وأظهر الاختبار t- أنَّ ارتفاع مستويات HOMA-IR عند السكريين (4.10 ± 10.01)؛

المجال: 21.25-3.09 مقارنة بكل من

الأسوياء (0.60 ± 4.81)؛ المجال:

6.30-3.68 والبدنيين (1.13 ± 5.02)؛

المجال: 7.51-30.9 كان بشكل معتد

به إحصائياً ($0.0001 > P$) (الجدول 11

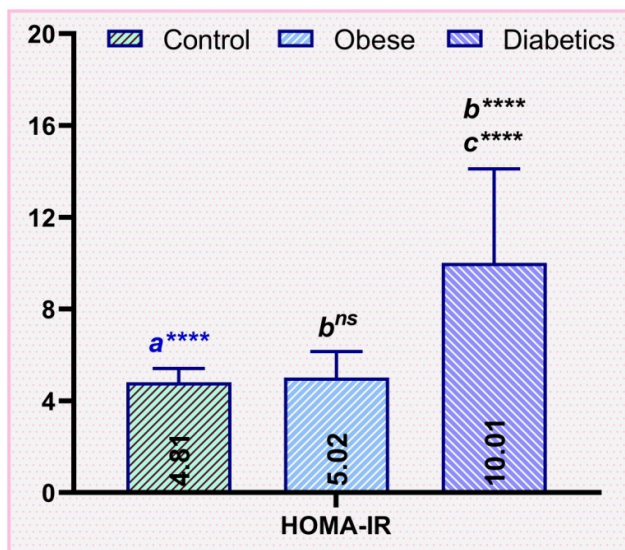
والشكل 26). ولم يؤدِّ اختلاف الجنس

في كل من المجموعات المدروسة إلى

الجدول 11: مقارنة متوسطات قيم HOMA-IR بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	HOMA-IR	
	المتوسط	SD
1: الشواهد Control	4.81	0.60
2: البدانة Obese	5.02	1.13
3: السكري T2DM	10.01	4.10
قيمة P (وفق اختبار الأنوفا) أقل من 0.0001		

SD: الانحراف المعياري؛ T2DM: النمط الثاني من الداء السكري.



الشكل 26: مقارنة متوسطات قيم HOMA-IR بين المجموعات المدروسة. Control: المجموعة الأولى (الشواهد)؛ Obese: المجموعة الثانية (البدانة)؛ Diabetics: المجموعة الثالثة (مجموعة مرضى T2DM). إقيم الاعتدال (P): تستند القيمة a إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيم b و c إلى الاعتدال وفق اختبار t- (b): بالمقارنة مع الشواهد؛ c): بالمقارنة مع البدنيين). $0.05 < P$: ns (غير معتد به إحصائياً)؛ * : أقل من 0.05 ؛ *** : $0.001 > P$.

اختلاف متوسطات قيم HOMA-IR بشكل معتد به إحصائياً (الجدول 7).

7. 3. 8 بروفيل الشحميات

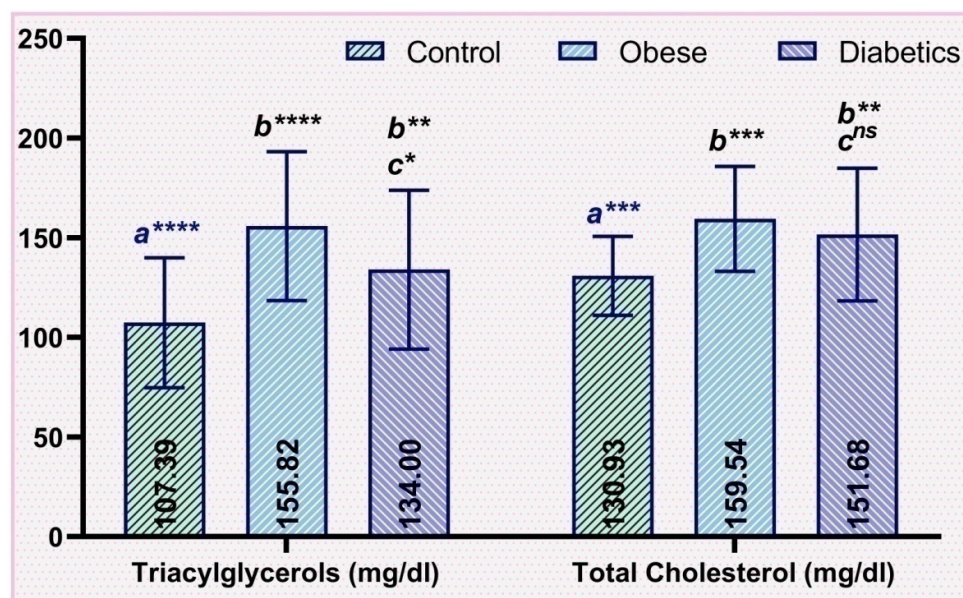
أ) الكوليسترول الإجمالي TC وثلاثيات أسيل الغليسيرول TAG (مغ/دل)

كما يظهر في الجدول 12 والشكل 27، فقد أظهر اختبار الأنوفا اختلافاً معتداً به إحصائياً بين المجموعات المدروسة في قيم كل من TC ($0.001 > P$) و TAG ($0.001 > P$)، وقد كانت أعلى القيم في مجموعة البدانة

الجدول 12: مقارنة متوسطات قيم الكوليسترول الإجمالي TC (مغ/دل) وثلاثيات أسيل الغليسيرول TAG (مغ/دل) بين المجموعات المدروسة.

TAG			TC			المجموعة
المتوسط	SD	المجال	المتوسط	SD	المجال	
107.39	32.56	245-75	130.93	19.84	175-100	1: الشواهد Control
155.82	37.37	268-93	159.54	26.31	218-115	2: البدانة Obese
134.00	39.84	263-76	151.68	33.26	238-110	3: السكري T2DM
أقل من 0.0001			أقل من 0.001			قيمة P (وفق اختبار الأنوفا)

SD: الانحراف المعياري؛ T2DM: النمط الثاني من الداء السكري.

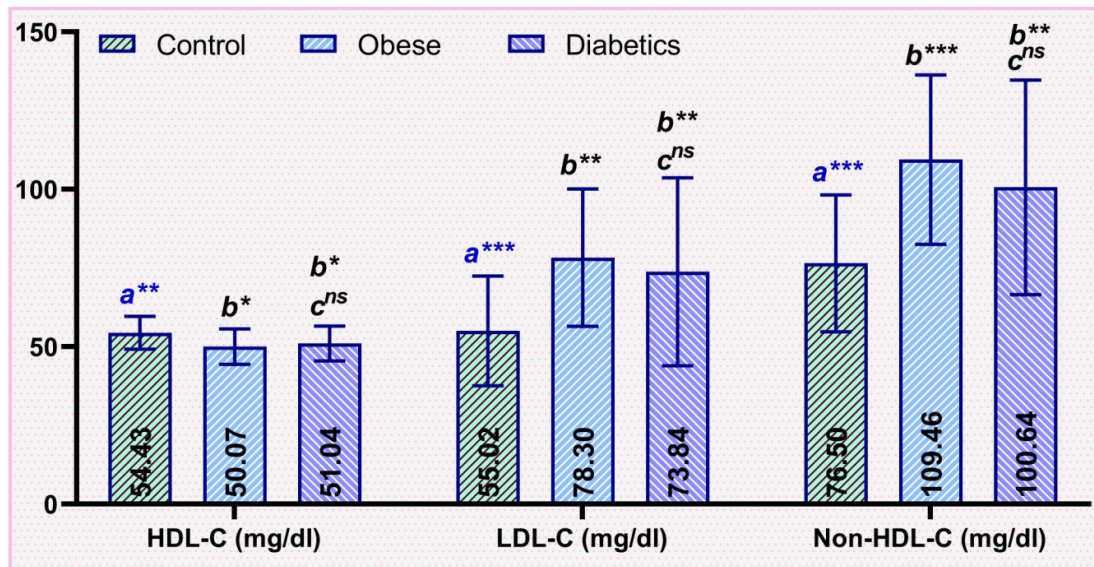


الشكل 27: مقارنة متوسطات قيم الكوليسترول الكلي Total cholesterol وثلاثيات أسيل الغليسيرول triacylglycerol بين المجموعات المدروسة. Control: المجموعة الأولى (الشواهد)؛ Obese: المجموعة الثانية (البدانة)؛ Diabetics: المجموعة الثالثة (مرضى T2DM). إقيم الاعتداد (P): تستند القيمة a إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيم b و c إلى الاعتداد وفق اختبار t (b : بالمقارنة مع الشواهد؛ c : بالمقارنة مع البدنيين). $P < ns$. 0.05 (غير معتد به إحصائياً)؛ * : $0.05 > P$ ؛ ** : $0.01 > P$ ؛ *** : $0.001 > P$ ؛ **** : $0.0001 > P$.

لتنقص في مجموعة السكري وتصل أقل القيم في الشواهد (القيم والمجالات معروضة في الجدول 12). وباستثناء غياب الاعتداد الإحصائي للفرق في قيم TC بين مجموعة السكري ومجموعة البدانة، أظهر الاختبار-t اعتداداً إحصائياً للفرق في قيم متوسطات TC وTAG بين كل مجموعتين من مجموعات الدراسة (الشكل 27).

(ب) أنواع الكوليسترول الأخرى (مغ/دل)

جاءت قيم متوسطات HDL-C الأعلى في الشواهد (54.43 ± 5.19 ؛ المجال: 46-67) وتناقصت عند السكريين (51.04 ± 5.50 ؛ المجال: 38-61) ثم البدينين (50.07 ± 5.62 ؛ المجال: 43-74)، وقد كان هذا الاختلاف معتدلاً به إحصائياً وفق تحليل الأنوفا ($P > 0.01$) (الجدول 6 والشكل 28). أما متوسطات LDL-C وnon-HDL-C فقد كان نمط تباينها بين المجموعات متسقاً حيث كانت القيم الأعلى عند البدينين والوسيطى عند السكريين والدنيا عند الشواهد، وكان هذا التباين ذا اعتداد إحصائي وفق اختبار الأنوفا ($P > 0.001$ في الحالتين) (الشكل 28). ومن ناحية أخرى، أظهر الاختبار-t غياب الاعتداد الإحصائي للفرق في قيم HDL-C وLDL-C وnon-HDL-C بين مجموعة السكري (51.04 ± 5.50 ؛ المجال: 38-61 و 73.84 ± 29.88 ؛ المجال:



الشكل 28: مقارنة متوسطات قيم كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة HDL-C وكوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDL-C والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة non-HDL-C بين المجموعات المدروسة. Control: المجموعة الأولى (الشواهد)؛ Obese: المجموعة الثانية (البدانة)؛ Diabetics: المجموعة الثالثة (مرضى T2DM). إقيم الاعتداد (P): تستند القيمة a إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيم b و c إلى الاعتداد وفق اختبار t- (b: بالمقارنة مع الشواهد؛ c: بالمقارنة مع البدينين). $P < 0.05$ (غير معتد به إحصائياً)؛ * : $0.05 > P$ ؛ ** : $0.01 > P$ ؛ *** : $0.001 > P$ ؛ **** : $0.0001 > P$.

145.0-37.2 و 34.05 ± 100.64 ؛ المجال: 46-184، على التوالي) ومجموعة البدانة (5.62 ± 50.07 ؛ المجال: 43-74 و 21.80 ± 78.30 ؛ المجال: 32.2-124.4 و 26.91 ± 109.46 ؛ المجال: 62-175، على التوالي). كما أظهر الاختبار t-الاعتداد الإحصائي لتباين قيم HDL-C و LDL-C و non-HDL-C بين الشواهد من جهة وكل من البدنيين والسكريين من جهة أخرى (الشكل 28 والجدول 6).

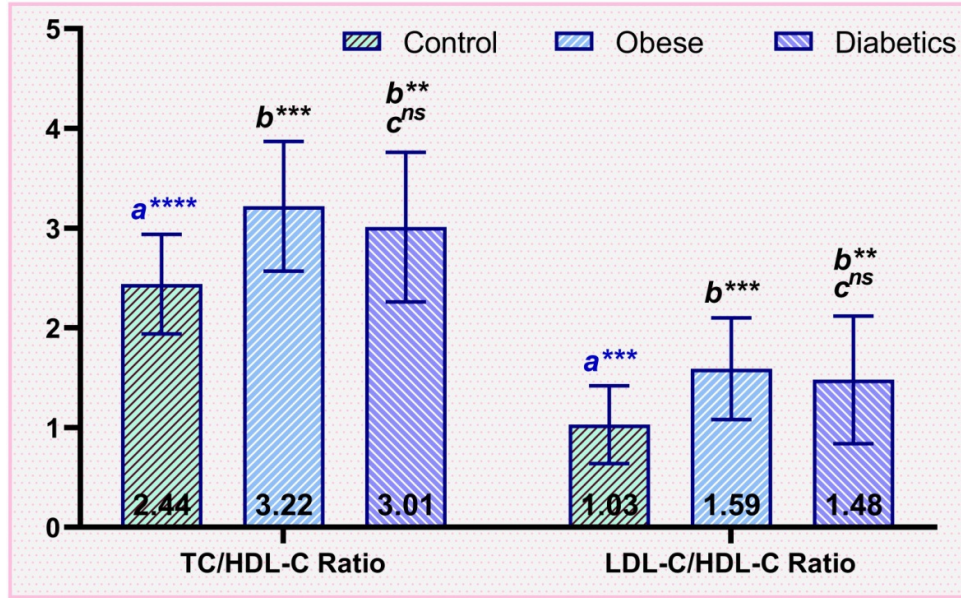
ج) النسب المختلفة بين الشحميات

يعرض الجدول 13 قيم متوسطات النسب المختلفة بين الشحميات والتي تضم نسبة كل من TC و LDL-C و non-HDL-C و TAG إلى HDL-C. وهو يوضح، مع الشكلين 28 و 29، أن مجموعة البدانة تبدي القيم الأعلى لهذه النسب تليها مجموعة السكري ثم مجموعة الشواهد، وأن هذه الاختلافات معتد بها إحصائياً وفق تحليل الأنوفا ($P > 0.0001$ لجميع النسب عدا نسبة LDL-C إلى HDL-C حيث $P > 0.001$). كما يتضح من الجدول والشكلين ذاتهما، وبنتيجة الاختبار-t، أن الفرق في هذه النسب كلها بين مجموعة السكري ومجموعة البدانة ليس معتداً به إحصائياً، في حين يكون الاعتداد الإحصائي لاختلاف هذه النسب موجوداً بدرجات متفاوتة عند مقارنة الشواهد مع كل من البدنيين والسكريين (الجدول 13 والشكلان 29 و 30).

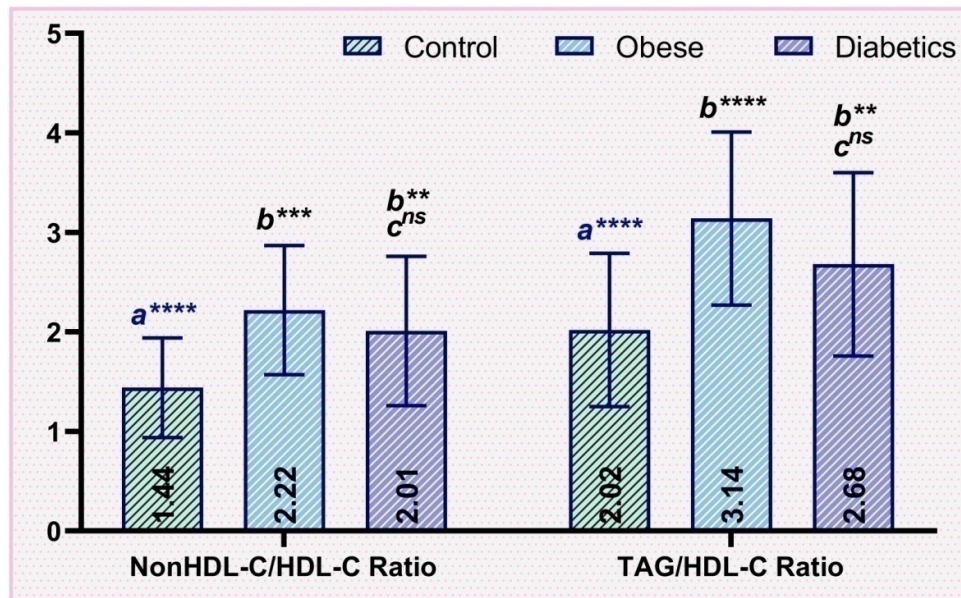
الجدول 13: مقارنة متوسطات نسب الشحميات المختلفة بين المجموعات المدروسة.

أ) نسبة TC إلى HDL-C				ب) نسبة LDL-C إلى HDL-C		
المجموعة	المتوسط	SD	المجال	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد Control	2.44	0.50	3.65-1.81	1.03	0.39	1.83-0.51
2: البدانة Obese	3.22	0.65	5.07-2.17	1.59	0.51	2.82-0.61
3: السكري T2DM	3.01	0.75	4.68-1.96	1.48	0.64	2.87-0.66
قيمة P (وفق اختبار الأنوفا)			أقل من 0.0001	أقل من 0.001		
ج) نسبة non-HDL-C إلى HDL-C				د) نسبة TAG إلى HDL-C		
المجموعة	المتوسط	SD	المجال	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد Control	1.44	0.50	2.65-0.81	2.02	0.77	5.10-1.39
2: البدانة Obese	2.22	0.65	4.07-1.17	3.14	0.87	6.23-2.02
3: السكري T2DM	2.01	0.75	3.68-0.96	2.68	0.92	5.84-1.29
قيمة P (وفق اختبار الأنوفا)			أقل من 0.0001	أقل من 0.0001		

SD: الانحراف المعياري؛ T2DM: النمط الثاني من الداء السكري.



الشكل 29: مقارنة متوسطات نسبة كل من TC و LDL-C إلى HDL-C بين المجموعات المدروسة. Control: المجموعة الأولى (الشواهد)؛ Obese: المجموعة الثانية (البدانة)؛ Diabetics: المجموعة الثالثة (مرضى T2DM). إقيم الاعتدال (P): تستند القيمة a إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيم b و c إلى الاعتدال وفق اختبار t - (b): بالمقارنة مع الشواهد؛ c : بالمقارنة مع البدنيين). $0.05 < P$: ns (غير معتد به إحصائياً)؛ $0.01 > P$: $**$ ؛ $0.001 > P$: $***$ ؛ $0.0001 > P$: $****$.



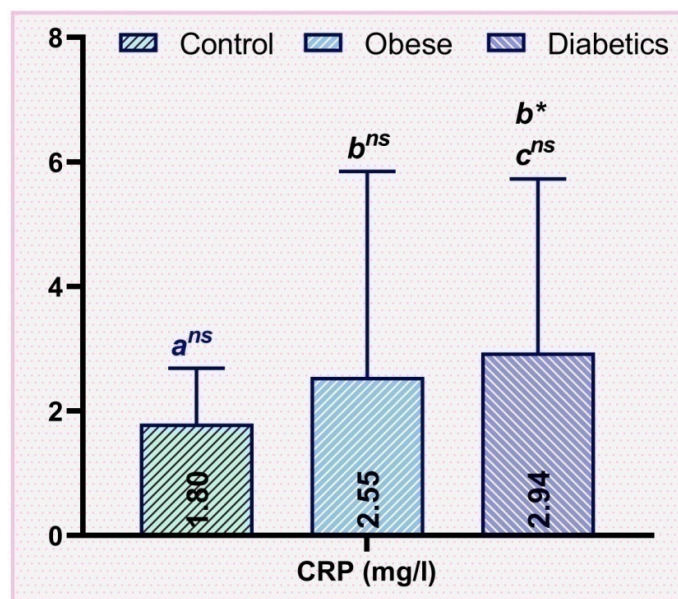
الشكل 30: مقارنة متوسطات نسبة كل من TAG و non-HDL-C إلى HDL-C بين المجموعات المدروسة. Control: المجموعة الأولى (الشواهد)؛ Obese: المجموعة الثانية (البدانة)؛ Diabetics: المجموعة الثالثة (مرضى T2DM). إقيم الاعتدال (P): تستند القيمة a إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيم b و c إلى الاعتدال وفق اختبار t - (b): بالمقارنة مع الشواهد؛ c : بالمقارنة مع البدنيين). $0.05 < P$: ns (غير معتد به إحصائياً)؛ $0.01 > P$: $**$ ؛ $0.001 > P$: $***$ ؛ $0.0001 > P$: $****$.

وعند دراسة تأثير اختلاف الجنس على القيم المختلفة لبروفيل الشحميات في كل من المجموعات الثلاث، لم يُظهر اختبار-t أي اختلاف معتمد به إحصائياً بين الذكور والإناث (الجدول 7).

7.3.9 البروتين التفاعلي C

باستثناء إظهار الاختبار-t للاعتداد الإحصائي للفرق بين متوسط CRP (مغ/ل) عند السكريين (2.79 ± 2.94 ؛ المجال: $0.45 - 14.23$) والشواهد (0.89 ± 1.80 ؛ المجال: $0.71 - 4.11$) ($P > 0.05$)، لم تظهر الإحصائيات (اختبار الأنوفا والاختبار-t) أي فرق معتمد به إحصائياً في قيم CRP بين المجموعات رغم زيادة قيمه عند البدنيين (3.30 ± 2.55 ؛ المجال: $0.97 - 14.97$) (الجدول 6 والشكل 31).

وفيما يتعلق بتأثير الجنس على قيم CRP، لم يُظهر الاختبار-t فروقات ذات اعتداد إحصائي بين الذكور والإناث في مجموعتي الشواهد والسكري. بالمقابل كان متوسط CRP عند الذكور البدنيين (5.38 ± 4.62 ؛ المجال: $0.99 - 14.97$) أعلى منه عند الإناث البدنيات (0.62 ± 1.57 ؛ المجال: $0.97 - 3.11$) ($P > 0.05$) (الجدول 6 والشكل 31).



الشكل 31: مقارنة متوسطات البروتين التفاعلي C (CRP) بين المجموعات المدروسة. Control: المجموعة الأولى (الشواهد)؛ Obese: المجموعة الثانية (البدانة)؛ Diabetics: المجموعة الثالثة (مرضى T2DM). إقيم الاعتداد (P): تستند القيمة a إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيم b و c إلى الاعتداد وفق اختبار-t (b): بالمقارنة مع الشواهد؛ c : بالمقارنة مع البدنيين). ns : $0.05 < P$ (غير معتمد به إحصائياً)؛ $*$: $P > 0.05$.

7. 3. 10 الإبريسين

الجدول 14: مقارنة متوسطات قيم الإبريسين بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	الإبريسين (نغ/دل)		
	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد Control	12.60	3.94	22.32-4.64
2: البدانة Obese	15.21	3.09	25.55-10.32
3: السكري T2DM	10.31	2.90	13.82-4.57
قيمة P (وفق اختبار الأنوفا) أقل من 0.0001			

SD: الانحراف المعياري؛ T2DM: النمط الثاني من الداء السكري.

أظهر التحليل الإحصائي (اختبار الأنوفا)

وجود فرق معتمد به إحصائياً بين قيم

متوسطات الإبريسين (نغ/دل) في

المجموعات الثلاث ($P > 0.0001$)

(الجدول 14 والشكل 32) حيث كانت

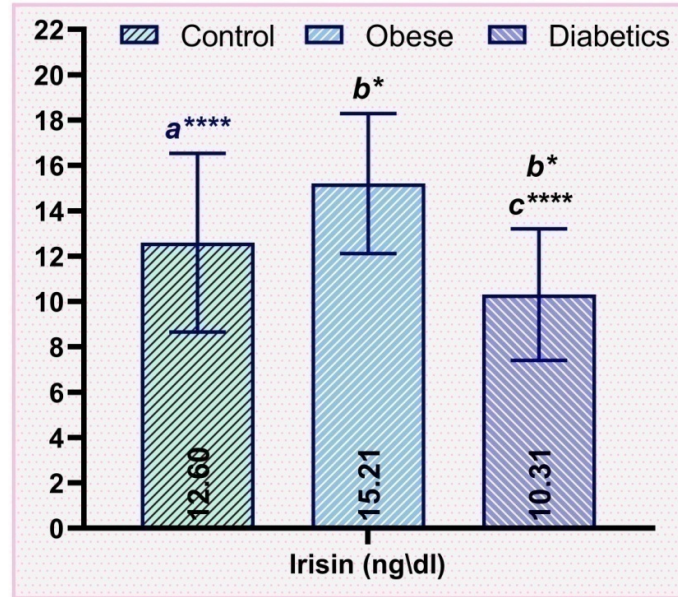
القيمة الأعلى في مجموعة البدانة

(15.21 ± 3.09 ؛ المجال: $25.55 - 10.32$). ووفق الاختبار-t، كان هذا الارتفاع عند البدينين مقارنة بالشواهد

(12.60 ± 3.94 ؛ المجال: $22.32 - 4.46$) والسكريين (10.31 ± 2.90 ؛ المجال: $13.82 - 4.57$) ذا أهمية

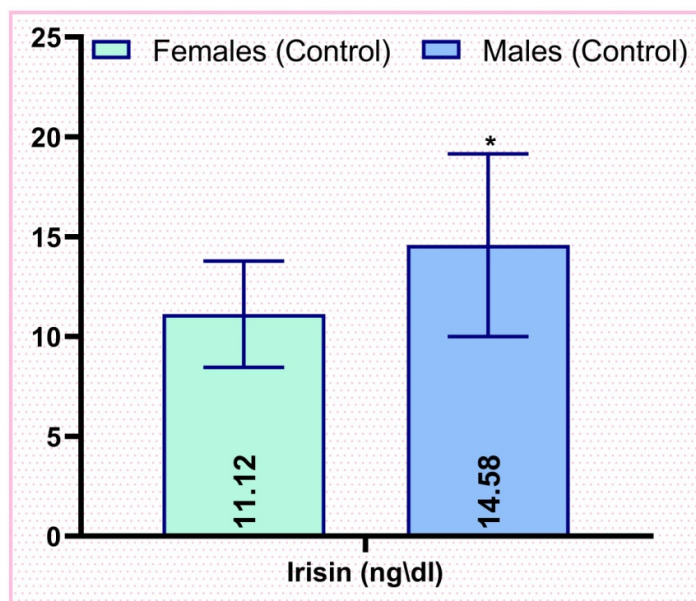
إحصائية حيث كانت قيمة P أقل من 0.05 وأقل من 0.0001، على الترتيب. بالإضافة إلى ذلك، كان انخفاض

مستوى الإبريسين عند السكريين مقارنة بالشواهد مهماً إحصائياً ($P > 0.05$) (الجدول 14 والشكل 32).



الشكل 32: مقارنة متوسطات الإبريسين بين المجموعات المدروسة. Control: المجموعة الأولى (الشواهد)؛ Obese: المجموعة الثانية (البدانة)؛ Diabetics: المجموعة الثالثة (مرضى T2DM). إقيم الاعتداد (P): تستند القيمة a إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيم b و c إلى الاعتداد وفق اختبار-t (b : بالمقارنة مع الشواهد؛ c : بالمقارنة مع البدينين). ns : $P > 0.05$ (غير معتمد به إحصائياً)؛ * : $P > 0.05$ ؛ **** : $P > 0.0001$.

أ) تأثير اختلاف الجنس على قيم الإيريسين



الشكل 33: مقارنة متوسطات قيم الإيريسين (ng/dl) بين الإناث Females والذكور Males في مجموعة الشواهد .control

تستند قيمة الاعتداد (P) إلى نتائج الاختبار-t؛ * : أقل من 0.05

كانت قيم الإيريسين (ng/dl) عند

الذكور الأسوياء ± 14.58

4.58؛ المجال: -9.74 - 22.32

أعلى بشكل معتد به إحصائياً

($0.05 > P$) من قيمه عند الإناث

الأسوياء ± 11.12 2.66؛

المجال: -4.64 - 14.92). ولم

يُظهر اختبار-t أي اختلاف معتد

به إحصائياً بين الذكور والإناث

في مجموعتي البدانة وT2DM

(الجدول 7 والشكل 33).

ب) تأثير درجة البدانة على قيم الإيريسين

يعرض الجدول 15 قيم المتوسطات

والانحرافات المعيارية للإيريسين في

درجات البدانة المختلفة وفق BMI.

أظهر اختبار الأنوفا أنّ تباين هذه القيم

بين درجات البدانة معتد به إحصائياً

($0.01 > P$)، لكن اختبار بونفيروني

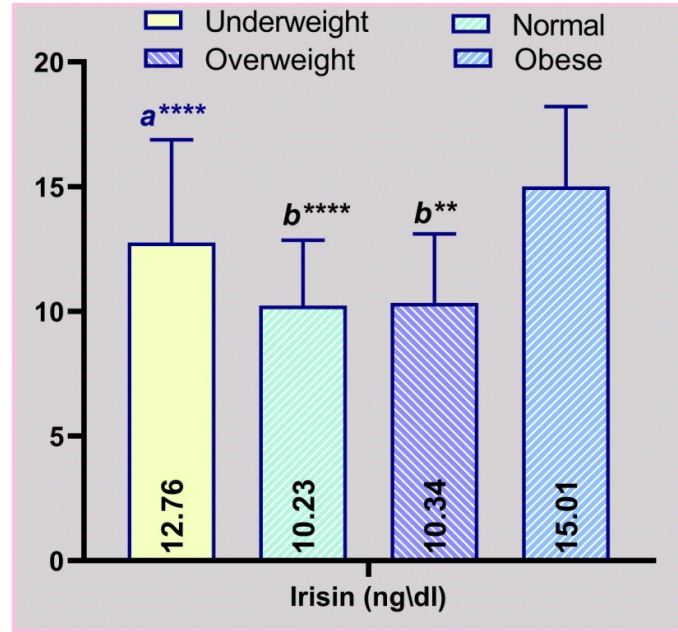
الجدول 15: مقارنة متوسطات قيم الإيريسين حسب درجة البدانة.

المجال	SD	المتوسط	درجة البدانة (العدد)
22.32-4.57	4.13	12.76	Underweight (27)
13.64-4.99	2.63	10.23	Normal (18)
14.65-5.33	2.77	10.34	Overweight (10)
25.55-9.59	2.21	15.01	Obese (29)
أقل من 0.0001			قيمة P (وفق اختبار الأنوفا)

SD: الانحراف المعياري

(يقيس مدى صمود هذا الاعتداد) أظهر أنّ هذا التباين معتد به إحصائياً فقط عند مقارنة البدنيين مع أسوياء

الوزن ($0.0001 > P$) وزائدي الوزن ($0.01 > P$) (الشكل 34).



الشكل 34: مقارنة متوسطات قيم الإيريسين (ng/dl) وفق درجات البدانة: ناقصو الوزن Underweight؛ أسوياء الوزن Normal؛ زائدو الوزن Overweight؛ البدنيون Obese. [قيم الاعتدال (P): تستند القيمة *a* إلى نتائج اختبار الأنوفا؛ وتشير القيمة *b* إلى الاعتدال وفق اختبار بونفيروني (*b*): بالمقارنة مع البدنيين). $0.0001 > P : ****$ ؛ $0.01 > P : **$].

ج) تأثير علاج T2DM على قيم الإيريسين

الجدول 16: مقارنة متوسطات قيم الإيريسين حسب طريقة علاج الداء السكري في مجموعة السكريين.

العلاج (العدد)	المتوسط	SD	المجال
الحمية (10)	11.07	2.45	13.71-5.46
الخافضات القموية (10)	9.78	3.17	13.82-4.57
الأنسولين (8)	10.03	3.23	13.64-5.33
قيمة P (وفق اختبار الأنوفا) أكبر من 0.05			

SD: الانحراف المعياري

لم يُظهر اختبار الأنوفا وجود تغير ذي اعتدال

إحصائي في قيم الإيريسين بتغير نوع المعالجة

المستخدمة في تدبير مرضى T2DM من

الأطفال واليافعين (الجدول 16).

7. 4 دراسة ارتباطات الإبريسين مع باقي المتغيرات المدروسة

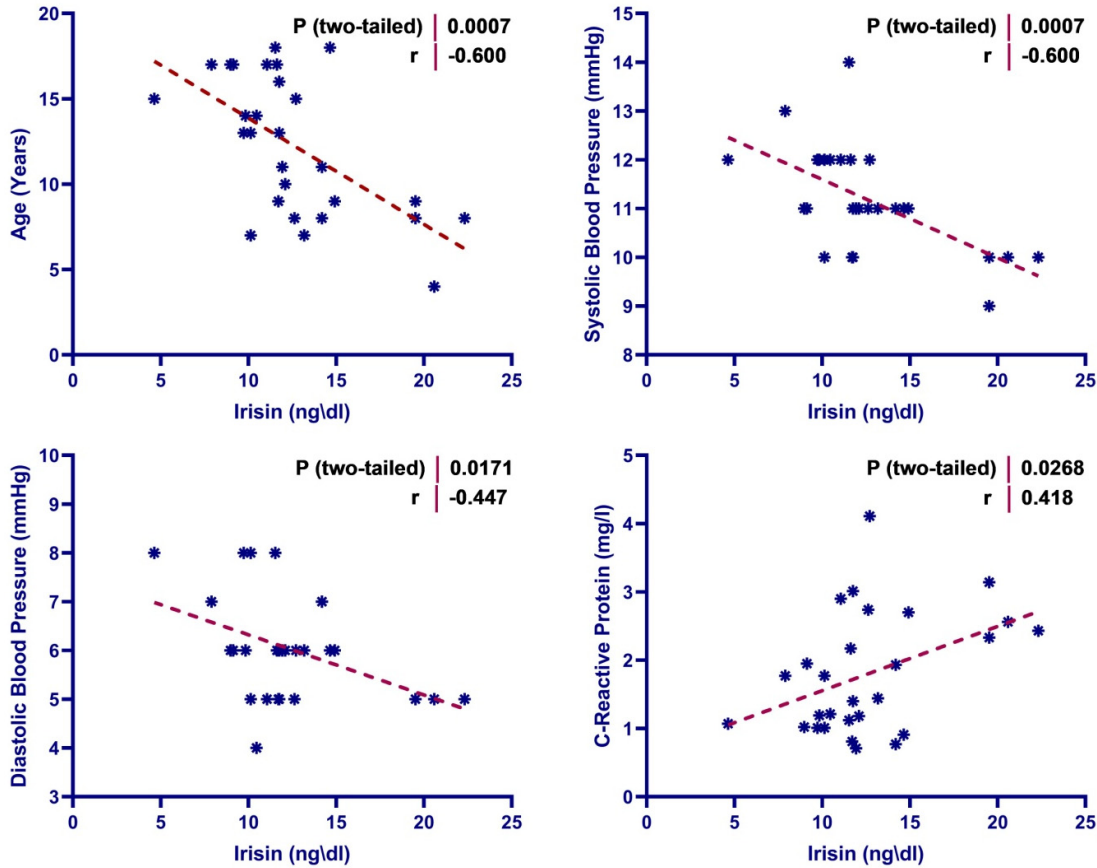
يوضح الجدول 17 النتائج الإجمالية لدراسة ارتباطات الإبريسين مع باقي المتغيرات المدروسة في كل من المجموعات المدروسة باستخدام تقانة بيرسون. ويتضح من الجدول 17 أنَّ الارتباطات المعتد بها إحصائياً في مجموعتي الشواهد والبدانة اقتصر على ارتباط الإبريسين السلبي مع كل من العمر وضغط الدم الانقباضي وضغط الدم الانبساطي وارتباطه الإيجابي مع CRP في مجموعة الشواهد فقط (الشكل 35).

الجدول 17: قيم معامل ارتباط بيرسون والاعتداد الاحصائي[†] لارتباط الإبريسين مع المتغيرات في كل من المجموعات المدروسة وفي مجموع المشاركين كلهم.

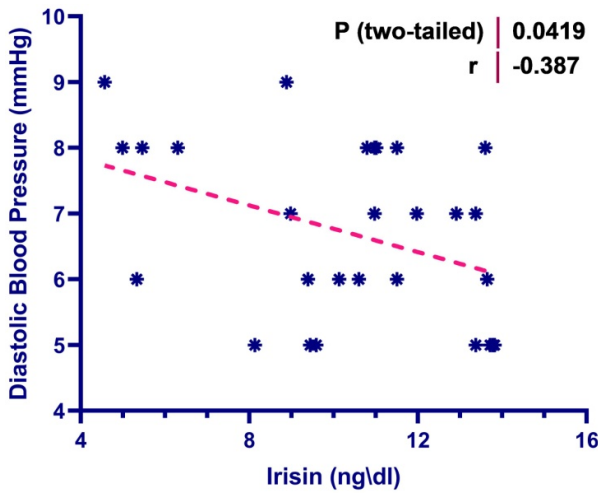
المجموعة (العدد)				المتباينة
الشواهد (28)	البدانة (28)	السكري (28)	الكل (84)	
-0.600***	-0.208	-0.297	-0.390***	العمر
-0.266	0.081	-0.292	0.189	منسب كتلة الجسم
-0.600***	0.175	-0.246	-0.481****	ضغط الدم الانقباضي
-0.447*	0.118	-0.387*	-0.215*	ضغط الدم الانبساطي
--	--	-0.065	--	مدة الداء السكري
-0.099	0.015	-0.067	-0.293**	الغلوكوز
-0.148	0.053	-0.194	-0.359***	الخصاب السكري
-0.098	0.351	-0.105	-0.195	الأنسولين
-0.153	0.268	-0.105	-0.319**	HOMA-IR
-0.191	-0.021	-0.196	0.020	TAG
-0.274	-0.047	-0.151	-0.050	TC
0.317	0.025	-0.067	0.044	كوليسترول HDL
-0.335	-0.056	-0.104	-0.074	كوليسترول LDL
-0.326	-0.051	-0.137	-0.055	Non-HDL-C
-0.343	-0.061	-0.144	-0.060	نسبة TC إلى HDL-C
-0.356	-0.069	-0.111	-0.075	نسبة LDL-C إلى HDL-C
-0.343	-0.061	-0.144	-0.060	نسبة non-HDL-C إلى HDL-C
-0.228	-0.028	-0.190	0.000	نسبة TAG إلى HDL-C
0.418*	0.006	-0.315	-0.063	البروتين التفاعلي C

HDL: البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة؛ HOMA-IR: نموذج الاستنباب لقياس مقاومة الأنسولين؛ LDL: البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة؛ non-HDL-C: الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة؛ T2DM: النمط الثاني من الداء السكري؛ TAG: ثلاثيات أسيل الغليسيرول؛ TC: الكوليسترول الإجمالي.

[†] قيم P: * أقل من 0.05؛ ** أقل من 0.01؛ *** أقل من 0.001؛ **** أقل من 0.0001؛ باقي القيم بلا اعتداد إحصائي (P أكثر من 0.05).



الشكل 35: مخططات تشتت تظهر ارتباطات الإيريسين irisin مع كل من العمر Age وضغط الدم blood pressure الانقباضي systolic والانقباضي diastolic والبروتين التفاعلي C-reactive protein C في مجموعة الشواهد. يُظهر كل مخطط قيمة معامل بيرسون (r) وقيمة الاعتدال (P) ثنائي الذيل two-tailed.



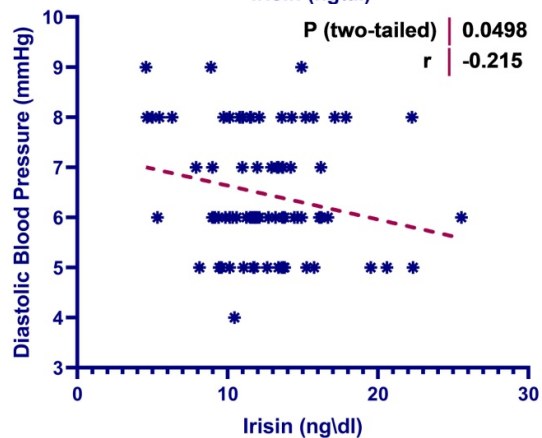
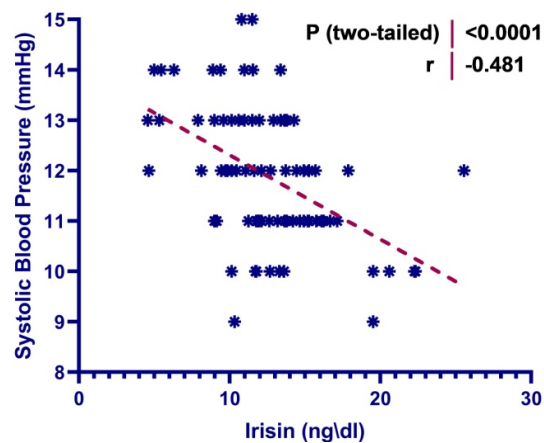
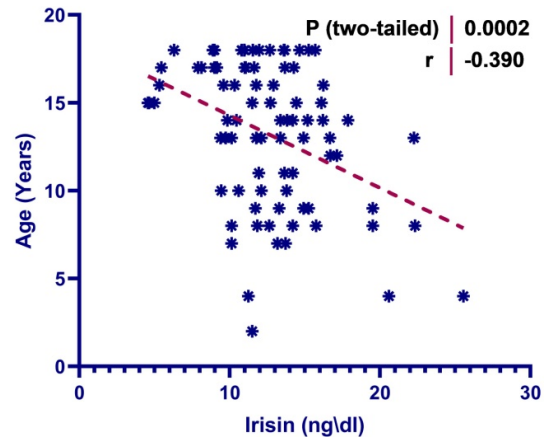
الشكل 36: مخطط تشتت يظهر ارتباط الإيريسين irisin مع ضغط الدم الانقباضي diastolic blood pressure في مجموعة السكريين. يُظهر المخطط قيمة معامل بيرسون (r) وقيمة الاعتدال (P) ثنائي الذيل two-tailed.

كما يُظهر الجدول 17 أنّ الارتباط الوحيد المعتقد به إحصائياً للإيريسين في مجموعة السكريين كان ارتباطه السلبي مع ضغط الدم الانقباضي (الشكل 36).

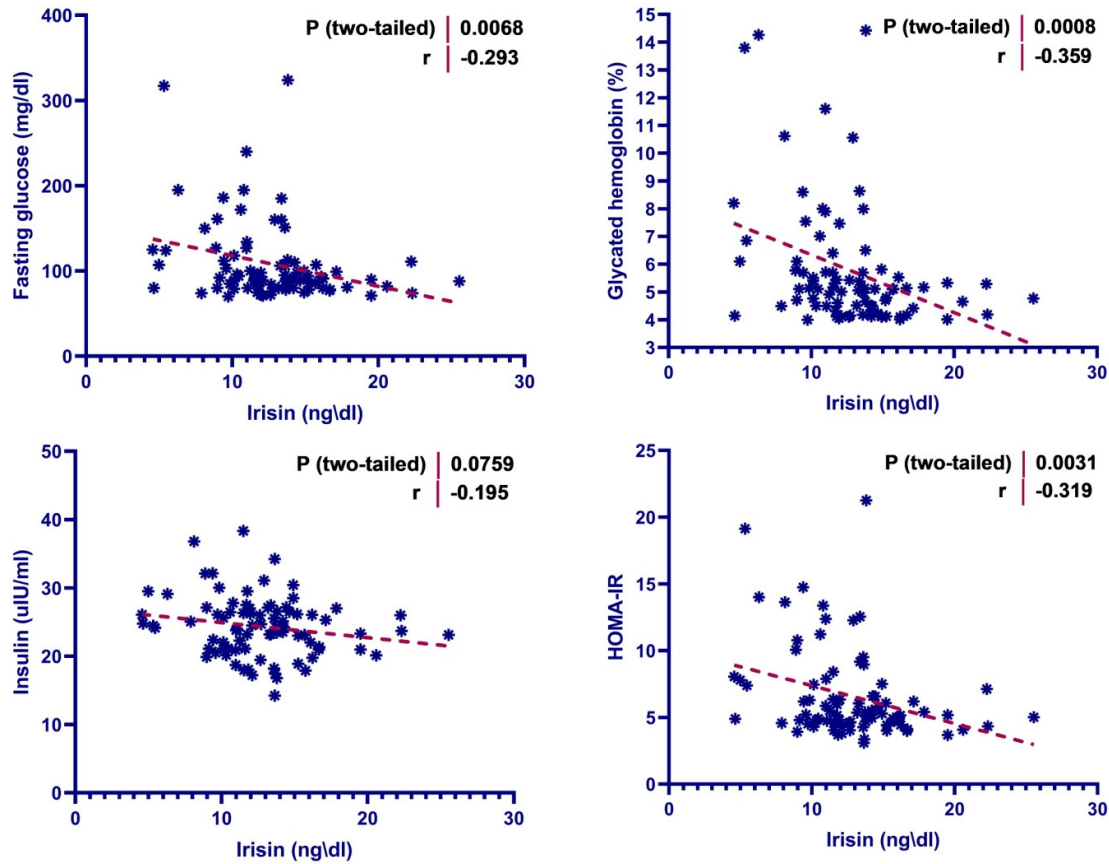
أما الارتباطات عند المشاركين جميعهم (84 مشاركاً) فتبدّت في ارتباط الإيريسين السلبي مع العمر وضغط الدم

(مثل الشواهد) (الجدول 17 والشكل 37).

الشكل 37: مخططات تشتت تظهر ارتباطات الإيريسين irisin مع كل من العمر Age وضغط الدم blood pressure الانقباضي systolic والانبساطي diastolic عند مجموع المشاركين في الدراسة. يُظهر كل مخطط قيمة معامل بيرسون (r) وقيمة الاعتداد (P) ثنائي الذيل two-tailed.



ومن ناحية أخرى، وفي مجموع المشاركين أيضاً، ارتبط الإيريسين ارتباطاً سلبياً معتدلاً به إحصائياً مع مؤشرات استتباب سكر الدم: الغلوكوز الصيامي ($r = -0.293$ ؛ $P > 0.01$) والخضاب السكري ($r = -0.359$)؛ وشدة مقاومة الأنسولين ممثلة بقيمة HOMA-IR ($r = -0.319$ ؛ $P > 0.01$). أما ارتباطه بالأنسولين فقد كان سلبياً أيضاً ولكن دون الاعتداد الإحصائي ($P = 0.076$) (الجدول 17 والشكل 38).



الشكل 38: مخططات تشتت تظهر ارتباطات الإيريسين irisin مع كل من الغلوكوز الصيامي fasting glucose والخضاب السكري glycated hemoglobin والأنسولين insulin ومقاومة الأنسولين ممثلة بقيمة HOMA-IR عند مجموع المشاركين في الدراسة. يُظهر كل مخطط قيمة معامل بيرسون (r) وقيمة الاعتداد (P) ثنائي الذيل two-tailed.

7.5 التحوف اللوجستي (الإمدادي) الثنائي والمنطقة تحت المنحنى

7.5.1 العوامل المنبئة بالبدانة

يعرض الجدول 18 نتائج تحليل التحوف اللوجستي (الإمدادي) الثنائي باستخدام احتمالية الإصابة بالبدانة كمتغير غير مستقل (تابع dependent) وإدخال كل من الجنس والعمر وقيم HOMA-IR والأنسولين وCRP والإيريسين كمتغيرات مستقلة لمعرفة قدرتها على التنبؤ بالبدانة. لقد تم إجراء التحليل على مرحلتين: (1) إدخال كل متغير مستقل وحده [أ) في الجدول 18]؛ (2) إدخال المتغيرات كلها التي أعطت نسبة أرجحية معتداً بها إحصائياً في نموذج واحد [ب) في الجدول 18].

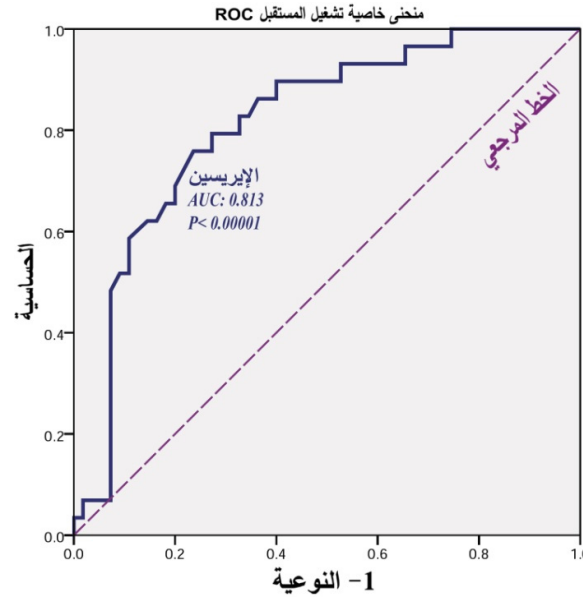
الجدول 18: نتائج تحليل التحوف اللوجستي (الإمدادي) الثنائي باستخدام احتمالية الإصابة بالبدانة كمتغير تابع (غير مستقل) والعوامل المنبئة المحتملة كمتغيرات مستقلة لدى المشاركين في الدراسة.

العامل المُنبئ	قيمة بيتا (β)	الخطأ المعياري لقيمة β	نسبة الأرجحية (OR)	مجال الموثوقية 95% لنسبة الأرجحية		قيمة الاحتمالية P (الاعتداد)
				الحد الأدنى	الحد الأعلى	
أ) دراسة كل عامل فردياً بإدخاله وحده في النموذج						
الجنس	+ 0.835	0.484	2.305	0.893	5.946	0.084
العمر	– 0.009	0.056	0.991	0.888	1.107	0.873
مقاومة الأنسولين HOMIR	– 0.457	0.170	0.633	0.454	0.884	0.007
الأنسولين	– 0.229	0.072	0.795	0.691	0.916	0.001
البروتين التفاعلي C (CRP)	+ 0.040	0.087	1.041	0.878	1.235	0.644
الإبريسين	+ 0.306	0.089	1.358	1.141	1.616	0.001
ب) إدخال العوامل المنبئة المهمة معاً في نموذج واحد						
الإبريسين	+ 0.278	0.095	1.320	1.097	1.589	0.003
مقاومة الأنسولين HOMIR	– 0.167	0.171	0.847	0.605	1.184	0.330
الأنسولين	– 0.172	0.092	0.842	0.703	1.008	0.061

ثلاثة عوامل فقط أظهرت اعتداداً إحصائياً لنسبة الأرجحية الخاصة بها عند دراستها إفرادياً [(أ) في الجدول 18]. جاء الإبريسين كصاحب أعلى نسبة أرجحية تجاوزت قيمة الواحد ($OR = 1.358$ ؛ $P > 0.01$)، بينما ظهر الأنسولين ($OR = 0.795$ ؛ $P > 0.01$) و HOMA-IR ($OR = 0.633$ ؛ $P > 0.01$) كعوامل تنبؤ سلبية. وعند إدخال هذه العوامل الثلاثة كمتغيرات مستقلة في نموذج واحد [(ب) في الجدول 18]، وحده الإبريسين حافظ على الاعتداد الإحصائي لنسبة الأرجحية الخاصة به ($OR = 1.320$ ؛ $P > 0.01$) بينما بقيت القيمة التنبؤية السلبية للأنسولين و HOMA-IR دون الاعتداد الإحصائي.

ثم تم إجراء اختبار منحنى خاصية تشغيل المستقبل ROC receiver operating characteristic curve مع المساحة تحت المنحنى AUC Area Under the Curve للإبريسين كعامل منبئ بالبدانة. وكما يظهر من الشكل 38، كانت المساحة تحت منحنى ROC لقيم الإبريسين 0.813 (مجال الموثوقية 95%: 0.718-0.908؛ $P > 0.0001$) مما يوحي بقوة تمييزية جيدة. وعند القيمة الفاصل 13.49 نغ/دل، كانت الحساسية والنوعية للاختبار 76% (الشكل 39).

0.813	المساحة تحت المنحنى AUC
0.05	الخطأ المعياري S.E.
0.718	الحد الأدنى
0.908	الحد الأعلى
0.000003	الاعتداد (قيمة P)
13.49	القيمة الفاصل Cutoff (نغ/دل)
76	الحساسية (%)
76	النوعية (%)



الشكل 39: منحنى خاصية تشغيل المستقبل والمساحة تحت المنحنى والقيمة الفاصل للإيريسين كواصم تنبؤي وتشخيصي للبدانة.

7. 5. 2 العوامل المنبئة بالنمط الثاني من الداء السكري

يعرض الجدول 19 نتائج تحليل التحوف اللوجستي (الإمدادي) الثنائي باستخدام احتمالية الإصابة بـ T2DM كمتغير غير مستقل (تابع dependent) وإدخال كل من الجنس والعمر وقيم BMI والأنسولين وHOMA-IR وCRP والإيريسين كمتغيرات مستقلة لمعرفة قدرتها على التنبؤ بالإصابة بالنمط الثاني من الداء السكري. لقد تم إجراء التحليل على مرحلتين: (1) إدخال كل متغير مستقل وحده [(أ) في الجدول 19]؛ (2) إدخال المتغيرات التي أعطت نسبة أرجحية معتداً بها إحصائياً في نموذج واحد [(ب) في الجدول 19].

ومن بين العوامل التي درست إفرادياً [(أ) في الجدول 19]، ظهر الاعتداد الإحصائي فقط مع نسبة الأرجحية الخاصة بالأنسولين ($OR = 1.241$ ؛ $P > 0.01$) وHOMA-IR ($OR = 4.42$ ؛ $P > 0.0001$) والإيريسين ($OR = 0.700$ ؛ $P > 0.001$). كما ظهر أن كلاً من الأنسولين وHOMA-IR يخدم كعامل تنبؤ إيجابي (أي أن ارتفاعهما يزيد احتمال وجود T2DM) بينما يخدم الإيريسين كعامل تنبؤ سلبي (أي أن زيادته تحمي من T2DM) [(أ) في الجدول 19].

الجدول 19: نتائج تحليل التحوف اللوجستي (الإمدادي) الثنائي باستخدام احتمالية الإصابة بالنمط الثاني من الداء السكري كمتغير تابع (غير مستقل) والعوامل المنبئة المحتملة كمتغيرات مستقلة لدى المشاركين في الدراسة.

العامل المُنبئ	قيمة بيتا (β)	الخطأ المعياري لقيمة β	نسبة الأرجحية (OR)	مجال الموثوقية 95% لنسبة الأرجحية		قيمة الاحتمالية P (الاعتداد)
				الحد الأدنى	الحد الأعلى	
أ) دراسة كل عامل فردياً بإدخاله وحده في النموذج						
الجنس	– 0.799	0.471	0.450	0.179	1.133	0.09
العمر	+ 0.110	0.063	1.117	0.987	1.264	0.08
منسب كتلة الجسم BMI	– 0.044	0.032	0.957	0.898	1.020	0.18
الأنسولين	+ 0.216	0.068	1.241	1.086	1.418	0.002
مقاومة الأنسولين HOMIR	+ 1.487	0.362	4.422	2.174	8.995	0.00004
البروتين التفاعلي C (CRP)	+ 0.112	0.090	1.118	0.937	1.334	0.21
الإيريسين	– 0.356	0.099	0.700	0.577	0.850	0.0003
ب) إدخال العوامل المنبئة المهمة معاً في نموذج واحد						
الأنسولين	+ 0.189	0.072	1.208	1.094	1.392	0.009
الإيريسين	– 0.332	0.104	0.717	0.585	0.879	0.001

وعند إدخال العوامل الثلاثة السابقة في نموذج واحد، رفض النموذج إدخال HOMA-IR بسبب ارتباطها المرتفع مع الأنسولين (أي أنّ تأثيرهما متماثل) واحتفظ الأنسولين بقيمته التنبؤية الإيجابية ($OR = 1.208$)؛ ($P > 0.01$) والإبريسين بقيمته التنبؤية السلبية ($OR = 0.717$ ؛ $P > 0.01$) [ب) في الجدول 19].

يظهر الجدول 20 والشكل 40 نتائج اختبار منحنى ROC و AUC والقيمة الفاصل لكل من العوامل

التنبؤية المحتملة الثلاثة السابقة.

الجدول 20: نتائج اختبار منحنى ROC لكل من العوامل المحتملة للتنبؤ بالنمط الثاني من الداء السكري.

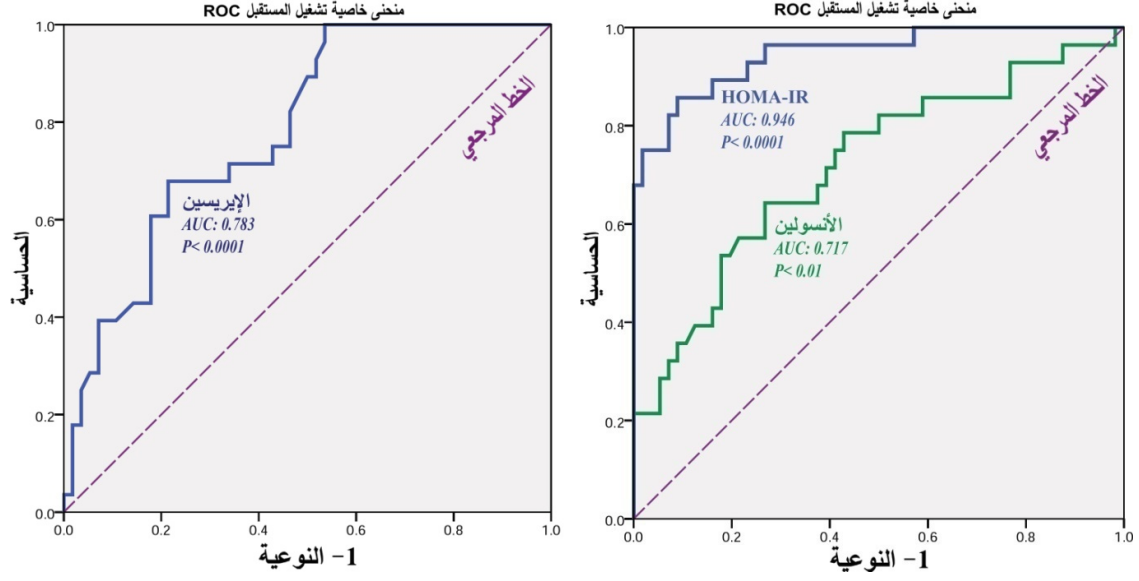
الإبريسين	HOMA-IR	الأنسولين	
0.783	0.946	0.717	المساحة تحت المنحنى AUC
0.50	0.026	0.062	الخطأ المعياري S.E.
0.685	0.896	0.596	مجال الموثوقية الحد الأدنى
0.880	0.997	0.839	AUC 95% الحد الأعلى
0.00003	0.00000	0.001	الاعتداد (قيمة P)
11.52	7.26	25.42	القيمة الفاصل Cutoff
68	75	64	الحساسية (%)
79	98	73	النوعية (%)

وتوحي هذه النتائج بالقدرة التنبؤية

الإيجابية (الأنسولين و HOMA-IR)

والسلبية (الإبريسين) الجيدة لهذه

العوامل في T2DM.



الشكل 40: منحني خاصية تشغيل المستقبل ROC والمساحة تحت المنحنى لكل من العوامل المقترحة للتنبؤ الإيجابي (يمين) والسلبى (يسار) بالنمط الثاني من الداء السكري.

الفصل (8) مناقشة النتائج

Discussion of the Result

تتزايد معدلات انتشار البدانة وT2DM عالمياً لتصبح من بين أهم المشكلات الصحية المسؤولة عن زيادة المراضة والوفيات (WHO, 2016a). وزيادة معدلات T2DM في سن ما قبل البلوغ، وهي حقيقة واقعة، أمرٌ مثيرٌ للقلق نظراً للمسار السريري العدواني لهذا المرض وارتباطه باختطار حدوث مضاعفات خطيرة ومنهكة في السنوات الأولى من البلوغ مما يفضي إلى ارتفاع معدل الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب (T. S. Group, 2023; Perng, Conway, Mayer-Davis, & Dabelea, 2021) حيث يقع الداء السكري بين أهم 10 أسباب للوفيات عالمياً (Ogurtsova et al., 2022).

والبدانة تزيد من احتمال حدوث T2DM، وقد أصبحت أيضاً مشكلة صحية متفاقمة في العديد من البلدان خاصة لدى الأطفال واليافعين (Organization, 2020)، الأمر الذي زاد في معدلات الإصابة بأمراض مزمنة كالأمراض القلبية الوعائية في أعمار مبكرة فضلاً عن زيادة معدلات الوفاة المبكرة (de F. Rocha, de S. 2022; Morais, Priore, & do CC Franceschini, 2022). وتشترك البدانة مع T2DM في عدة أمور مثل مقاومة الأنسولين والحالة الالتهابية والاضطرابات الاستقلابية (مثل اضطراب شحميات الدم)، وكلها تقود إلى زيادة حدوث الأمراض القلبية الوعائية التي تتسبب بنحو 30% من إجمالي الوفيات العالمية (Virani et al., 2020). ولذلك فمن المتوقع أن يمنح ضبط هذه الأمراض إمكانات هائلة لخفض تكاليف الرعاية الصحية وتحسينها.

هذا كله دفع الباحثين في السنوات الأخيرة إلى التركيز على مساهمة السيوكينات والميوكينات الجائلة في الدوران في هذه الأمراض، ومن أهمها الإبريسين، الميوكين الجديد الذي توحى الدراسات بمساهمته في استتباب الغلوكوز وتحسين مقاومة الأنسولين وتنظيم الاستقلاب وإنفاق الطاقة وتسمير النسيج الدهني الأبيض. ومع ذلك، لم يتم إثبات دور الإبريسين هذا بشكل دامغ حتى الآن، وتضاربت نتائج الدراسات، وربما يعود ذلك إلى تأثير الكتلة العضلية وشكل توزيع النسيج الشحمي في الجسم وتأثير الحالة الاستقلابية والالتهابية على تراكيز

الإيريسين (Harvey et al., 2020; Norman et al., 2022; Saito & Okamatsu-Ogura, 2023; Waseem et al., 2020; Zorena et al., 2022). وتأتي الدراسة الحالية كخطوة في هذا السياق على أمل تسليط الضوء على بعض السمات غير المستكشفة لسببيات البدانة وT2DM، مع التركيز على الدور المحتمل للإيريسين كواصم حيوي. توجد دراسات كثيرة لإثبات ارتباط الإيريسين بالعديد من الأمراض، كالبدانة والسكري خصوصاً، عند البالغين (C. Zhang et al., 2016; Zorena et al., 2020)، لكن لم تذكر الأدبيات إلا عدد محدود من أبحاث تناولت فئة الأطفال واليافعين. ومن هنا تأتي أهمية الدراسة الحالية التي هدفت إلى تحديد مستويات الإيريسين وارتباطاتها مع الحالة الالتهابية والاستقلابية عند مجموعات من الأطفال واليافعين السوريين البدنيين والمصابين بالنمط الثاني من الداء السكري كواحدة من الدراسات الهادفة إلى كشف ارتباط الإيريسين بالبدانة وT2DM وتحديد دوره الوقائي في هذه الأمراض عند فئة الأطفال واليافعين.

أ) مقارنة القياسات البشرية والسريية

حققت المجموعات شرط التوافق من حيث العمر والنسبة بين الجنسين، مما يمنع تأثير هذين العاملين على نتائج الدراسة وحدوث تحيز في التحليل الإحصائي للتباين بين متوسطات المجموعات. أظهرت الدراسة الحالية أن أعلى قيم BMI كانت في مجموعة البدنيين، تلتها تلك الخاصة بمجموعة T2DM ثم مجموعة الأصحاء، واتصفت هذه الاختلافات بين المجموعات بالاعتداد الإحصائي ($P > 0.001$). تتوافق هذه النتائج مع ما يذكر في النشريات الطبية والدراسات السابقة عند الأطفال واليافعين البدنيين (Chachan, Farhan, & Hamed, 2022; Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; L Elizondo-Montemayor et al., 2020; Huerta-Delgado et al., 2017)، وعند البالغين أيضاً (Chachan et al., 2022). ومن المعروف جيداً أن BMI مؤشر معتمد لتقييم البدانة التي تتصف بتراكم الدهون في النسيج الشحمي وتترافق مع مقاومة الأنسولين التي تترقى حتى يبدأ قصور خلايا بيتا البنكرياسية (T2DM). ويترافق هذا مع فقدان وظيفة الأنسولين السوية (خزن الدهون في النسيج الشحمي ومنع تحللها منه وخفض سكر الدم وتخليق البروتين) مما يؤدي إلى زيادة تحلل الدهون ونقص خزنها ونقص تخليق البروتين، وهذا كله يقود إلى نقص الوزن وBMI فضلاً عن فرط سكر

الدم، وهي كلها من العلامات المميزة التي ترافق T2DM عند الأطفال واليافعين والبالغين (L Elizondo-Montemayor et al., 2017; P. Kumar, Srivastava, Mishra, & Mooss, 2021; Perng et al., 2023; Serbis, 2020; Giapros, Kotanidou, Galli-Tsinopoulou, & Siomou, 2021; Twig et al., 2020). بركات، 2019). رغم إظهار اختبار الأنوفا وجود تباين معتد به إحصائياً في قيم الضغط الانقباضي وغياب هذا الاعتداد فيما يخص الضغط الانبساطي (رغم ارتفاع قيمه في البدينين والسكريين مقارنة بالشواهد)، اقتصر الاعتداد الإحصائي في اختباري الصمود (بونفيروني) و t-test على الارتفاع الواضح لقيم ضغطي الدم الانقباضي والانبساطي عند الأطفال واليافعين السكريين مقارنة بالشواهد (كلا الضغطين) والبدينين (الانقباضي فقط). ورغم توافق هذه النتائج الخاصة بالسكري مع دراسات عديدة شملت أطفالاً ويافعين لديهم T2DM وأظهرت ارتفاع ضغط الدم عندهم (Chachan et al., 2022; Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; Huerta-Delgado et al., 2020; Serbis et al., 2021; Twig et al., 2020)، أظهرت دراسة في البرازيل شملت أطفالاً أصحاء وأطفالاً بدينين ارتفاعاً في قيم الضغط الانقباضي والانبساطي لدى البدينين مقارنة بالأصحاء (De Meneck et al., 2018)، وربما يعود هذا الاختلاف في نتائج البدينين إلى حجم العينة الصغير نسبياً واختلاف العرق ومجال عمر المشاركين (6-12 سنة في الدراسة المذكورة و1-18 سنة في الدراسة الحالية).

من المعروف جيداً أن T2DM والبدانة، ممثلة بـ BMI، هما في مقدمة عوامل اختطار حدوث ارتفاع الضغط (De Simone et al., 2022; Flynn, 2023; Koebrick et al., 2020; Lurbe, 2023). وهناك عدة آليات يمكن أن تربط البدانة و/أو T2DM مع ارتفاع ضغط الدم بما في ذلك التنظيم المنشط للأديوكينات طليعة الالتهابية (بسبب الاضطراب والحدثية الالتهابية في الأنسجة الشحمية) وزيادة نشاط الجهاز العصبي الودي وخلل الوظيفة الكلوية المرتبط بزيادة عود امتصاص الصوديوم الأنبوبي (تنشيط سبيل الرينين - الأنجيوتنسين - الألدوسترون) وزيادة حجم الدم (تتأضحياً بفرط سكر الدم) وبالتالي زيادة نتاج القلب. فضلاً عن ذلك، تترافق البدانة ومقاومة الأنسولين و T2DM بتغيير في تجميعية ميكروبات microbiota الأمعاء وزيادة مقاومة الأوعية الدموية المحيطية وضعف البطانة الوعائية وتصلب الشرايين (وكلها تنجم عن السمية الغلوكوزية) وزيادة مقاومة الأنسولين والكرب التأكسدي والالتهاب، وكلها عوامل مؤهبة لارتفاع ضغط الدم (Berbari & Mancia, 2023).

Brady, 2017; Cioana et al., 2021; Koebnick et al., 2020; Redon & Martinez, 2023; Seravalle & Grassi, 2017; Tanaka & Itoh, 2019).

تبقى الإشارة هنا إلى أنّ الجنس لم يفرض تغييراً معتداً به إحصائياً في قياس المتثاببات السابقة عند الشواهد، لكن هذا الأمر يتغير قليلاً في مجموعة البدنيين [زيادة الضغط الانقباضي عند الذكور مقارنة بالإناث ($P > 0.05$)] وبشكل واضح في مرضى السكري [زيادة الضغط الانقباضي والانبساطي عند الذكور مقارنة بالإناث ($P > 0.05$ في الحالتين)]. ورغم منطقية هذا التغيير استناداً إلى ما ورد في الفقرة السابقة، يصعب تفسير هذا الاختلاف في هذه الدراسة، وبالتالي تعميمه، بسبب حجم العينة الصغير.

ب) الحالة الاستقلابية

جاءت متثاببات استتباب سكر الدم الصيامية ($HbA1c$ والغلوكوز والأنسولين وHOMA-IR) في هذه الدراسة متسقة مع ما تفسره الآلية المرضية لحالات البدانة ومقاومة الأنسولين وT2DM. فقد أظهر اختبار الأنوفا تباين متوسطات هذه المتثاببات بين المجموعات بشكل معتد به إحصائياً [$P > 0.0001$ في كل الحالات عدا الأنسولين ($P > 0.001$)]. ومع الاختبارات الإحصائية الصارمة (بونفيروني والاختبار-t)، غاب الاعتداد الإحصائي للتباين بين البدنيين والأسوياء (رغم وضوحه) وبقي فقط هذا الاعتداد الإحصائي عند مقارنة مرضى T2DM مع كل من الشواهد [$P > 0.0001$ في كل الحالات عدا الأنسولين ($P > 0.05$)] والبدنيين [$P > 0.0001$ في كل الحالات عدا الأنسولين ($P > 0.001$)].

ولم يكن الجنس عاملاً مؤثراً في التباين بين متثاببات استتباب سكر الدم الصيامية في كل من المجموعات المدروسة الثلاث باستثناء ارتفاع الخضاب السكري عند إناث مجموعة T2DM مقارنة بالذكور (الجدول 7)، والذي يمكن تفسيره بأن أعمار الإناث أكبر مقارنة بالذكور (15.3 مقابل 13.5 سنة، على الترتيب) وأن مدة الداء السكري كانت أعلى عند الإناث أيضاً (1.8 مقابل 1.6 سنة، على الترتيب) (الجدول 7). فضلاً عن ذلك فقد أظهرت دراسة سابقة زيادة معدل انتشار T2DM عند الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 10 و19 عاماً في الهند (Dabelea et al., 2014)، وكذلك نشرت النسخة العاشرة من IDF أن نسبة انتشار T2DM عند الإناث أعلى من الذكور في فئة الأطفال واليافعين وليس عند البالغين (Magliano & Boyko, 2021).

وبالرغم من أن نقص إفراز الأنسولين يحدث في المراحل الأخيرة من T2DM، إلا أن الأخير يتصف بترافقه مع مقاومة الأنسولين وفرط الغلوكوز في الدم (H. Xu & Verre, 2018). ولذلك فمن المنطقي، وكما ظهر في نتائج الدراسة الحالية، أن ترتفع مستويات مثاببات استتباب سكر الدم الصيامية في مجموعة مرضى T2DM مقارنة بالشواهد والبدنيين من الأطفال واليافعين. وقد جاءت هذه النتائج متسقة مع دراستين سابقتين، مع ملاحظة أن أياً منهما لم يتطرق لقيم الخضاب السكري (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; Huerta-Delgado et al., 2020).

ومن ناحية أخرى، فقد تناقضت نتائج قياس الأنسولين عند البدنيين في الدراسة الحالية مع نتائج دراسة سابقة أظهرت أن مستوياته كانت أعلى في مجموعة البدانة مقارنة بالأصحاء، وربما يعود ذلك إلى اختلاف شدة مقاومة الأنسولين والعرق ومعدل الأعمار (De Meneck et al., 2018).

من المعروف تماماً أن البدانة والمتلازمة الاستقلابية وT2DM حالات تترافق مع مقاومة الأنسولين ونقص عمله فيقوم البنكرياس بزيادة إنتاج الأنسولين لتعويض النقص مما يرفع مستوياته في الدم في حال لم تكن هناك أذية كبيرة في خلايا بيتا البنكرياسية. وهذا ما يفسر إلى حد كبير نتائج كل من مثاببات استتباب سكر الدم الصيامية السابقة ومثاببات البروفيل الشحمية الواردة أدناه.

فيما يتعلق بمثاببات البروفيل الشحمية، وكما هو معلوم، فمقاومة الأنسولين وعوامل أخرى، كالالتهاب المرافق، تجعل البدانة وT2DM يترافقان، وبدرجات متفاوتة، مع بروفيل الشحميات المولد للعصيدة الشريانية *atherogenic lipid profile*، والذي يشمل ارتفاع مستويات TAG وTC وLDL-C وnon-HDL-C وانخفاض مستويات HDL-C. وهذا كله يقود إلى زيادة اختطار المتلازمة الاستقلابية وأمراض القلب والأوعية الدموية، وبالتالي تزداد المراضة والوفاة عموماً (Bays et al., 2021; De Meneck et al., 2018; Denova-Gutiérrez et al., 2023; Dündar & Akıncı, 2022; L Elizondo-Montemayor et al., 2017; Feingold, 2023; Katta, Loethen, Lavie, & Alpert, 2021; Khan et al., 2018; Poznyak et al., 2022; Sperrin et al., 2016; Zorena et al., 2020). وبالتوافق عموماً مع هذه المعطيات ومع دراسات أخرى (De Meneck et al., 2018; Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; L Elizondo-Montemayor et al., 2017; Huerta-Delgado et al., 2020; Wenjin, 2023)، أظهرت الدراسة الحالية وجود هذا البروفيل الشحمي العصيدي في مجموعتي البدانة والسكري مقارنة

بالشواهد، وكان الاختلاف بين متوسطات عناصر هذا البروفيل عند البدينين والسكريين من جهة وعند الأصحاء من جهة أخرى معتدلاً به إحصائياً.

بالإضافة إلى ذلك، فقد أظهرت الدراسة الحالية أن النسب بين قيم كل من الشحميات المختلفة المحدثة للعصيدة (TC و LDL-C و NonHDL-C و TAG) وقيم HDL-C كانت، بالمقارنة مع الشواهد، أعلى عند البدينين ($P > 0.001$ في كل الحالات عدا نسبة TAG إلى HDL-C ($P > 0.0001$)) والسكريين ($P > 0.01$ في كل الحالات). جاءت هذه النتائج عند البدينين متوافقة مع دراسة فريق إليزوندو التي بينت ارتفاع هذه المستويات عند الأطفال واليافعين البدينين مما يؤثر على سلامة جدران الأوعية الدموية وبالتالي يزيد من احتمالية إصابتها بالالتهاب وما ينجم عنه من اختلالات وعائية مستقبلية كالأذية القلبية الوعائية ونقص القدرة على توقيها (L Elizondo-Montemayor et al., 2017). ولم تعثر الباحثة على دراسة تقارن هذه النسب عند الأطفال واليافعين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري.

ج) الحالة الالتهابية

تشير الدراسات إلى أن ارتفاع قيم BMI (حتى قبل مستوى البدانة) يزيد اختطار حدوث الالتهاب تحت السريري منخفض الشدة والذي يبدأ في الطفولة الباكرة حيث تزداد التبدلات الالتهابية في النسيج الدهني مع زيادة السيتوكينات الالتهابية، وخصوصاً TNF α والإنترلوكين-6 (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; Singer & Lumeng, 2017; Tomasello, Pitrone, Guarnotta, Giordano, & Pizzolanti, 2023; Zorena et al., 2020). يحرض هذان العاملان الالتهابيان الكبد على إنتاج CRP، الواسم الأكثر شيوعاً للحالة الالتهابية (Sproston & Ashworth, 2018; Stanimirovic et al., 2022). لقد جاءت نتائج الدراسة الحالية متسقة مع هذا الإطار الإيمراضى حيث كانت قيم CRP (مغ/ل) أعلى عند الأطفال واليافعين البدينين (3.30 ± 2.55) مقارنة بالشواهد (0.89 ± 1.80)، وإن كان الفرق بينهما لم يصل إلى حد الاعتداد الإحصائي. وهذا يتوافق مع عدة دراسات أظهرت أن تركيز CRP أعلى عند البدينين ومرضى السكري مقارنة بالأسوياء (de F. Rocha et al., 2022; Gregor & Hotamisligil, 2011; A. I. Mazur-Bialy et al., 2017; Reinehr & Roth, 2018).

بالمقابل، ارتفعت مستويات CRP في مجموعة T2DM من الأطفال واليافعين (2.79 ± 2.94 مغ/ل)

بالمقارنة مع أقرانهم الأسوياء ($P > 0.05$). ويأتي تفسير ذلك من البيئة الدامغة التي يقدمها الباحثون على وجود مكون التهابي مهم في T2DM، وعلى كون هذا المكون الالتهابي يزداد في مصل الأطفال واليافعين الذين لديهم T2DM، مما يوحي بوجود الظاهرة الالتهابية التي تتطلب المزيد من الدراسات خاصة عند هذه الفئة العمرية (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019). ويبيد CRP ارتفاعاً مزمنياً في مصل مرضى T2DM (Stanimirovic et al., 2022) حيث تؤدي الحالة الالتهابية إلى زيادة مقاومة الأنسولين والمساهمة في تطور T2DM وترقيته بالإضافة إلى تطور الاختلالات المتعلقة به وخاصة اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة والتي تعد من أكثر أسباب المراضة والوفاة شيوعاً عند هؤلاء المرضى (Pastore et al., 2020)،

تثبت المناقشة السابقة أنّ البدانة و T2DM يؤسسان لوجود فرط سكر الدم وفرط ضغط الدم والبروفيل الشحمي المولد للعصيدة والحالة الالتهابية منذ الطفولة، وكلها عوامل اختطار مهمة للأمراض القلبية الوعائية، السبب الأكثر شيوعاً للوفيات العالمية (Bays et al., 2021). فهل من علاقة تربط الإبريسين بأمراضية البدانة و T2DM وعوامل الاختطار والمضاعفات المرافقة لهاتين الحالتين المزمنتين؟

د) الإبريسين والبدانة

استند الوصف الأول للإبريسين على أنه محرّك عضلي (ميوكين myokine) إلى اكتشاف إفرازه من العضلات بعد التمارين العضلية (Boström et al., 2012). وقد اكتُشف لاحقاً أنّ هذا الهرمون يفرزه أيضاً النسيج الشحمي وغيره، وهو يساهم في تنظيم العديد من السبل الاستقلابية ويرتبط بعدة كيانات سريرية، وخصوصاً الأمراض الاستقلابية مثل البدانة والنمط الثاني من الداء السكري وعوامل الاختطار القلبية الوعائية (Aladag, Mogulkoc, 2019; Baltaci, 2023; Boström et al., 2012; N. Chen et al., 2016; Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; Gizaw et al., 2017; Gouveia et al., 2016; Roca-Rivada et al., 2013; Y. Zhang et al., 2014).

وضمن حدود معرفة الباحثة، فالدراسة الحالية هي أول دراسة في المنطقة العربية، ومن بين عدد قليل من الدراسات العالمية التي تستقصي مستويات الإبريسين عند جمهرة من الأطفال واليافعين البدنيين والسكريين. وقد أظهرت نتائج هذه الدراسة ارتفاع مستويات الإبريسين في مجموعة البدانة مقارنة بالشواهد بشكل يعتد به إحصائياً ($P > 0.05$) (الجدول 6 والجدول 14 والشكل 32) دون أن يكون هناك علاقة تناسب بين مستويات

الإيريسين ومتابطة تقييم البدانة (BMI). ورغم أنَّ معظم الدراسات عند البالغين أظهرت ارتفاع مستويات الإيريسين البلازمية عند البدنيين (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; Polyzos et al., 2018)، إلا أنَّ موجودات الدراسات عند الأطفال واليافعين كانت متناقضة إلى حد ما، وربما يعود ذلك إلى الاختلاف في تركيبة الجسم وتوزع النسيج الشحمي وتغايراتها خلال النمو والتطور (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2018).

لقد توافقت نتائج الدراسة الحالية مع عدة دراسات (Binay, Paketçi, Güzel, & Samancı, 2017; Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; L Elizondo-Montemayor et al., 2017; Jang et al., 2017; Nigro et al., 2017; Palacios-González et al., 2015; Wenjin, 2023) من ناحية ارتفاع مستوى الإيريسين عند الأطفال واليافعين البدنيين مقارنة مع الأصحاء، ولكنها اختلفت معها في كون هذه الدراسات أظهرت تناسباً بين BMI والإيريسين، الأمر الذي لم تُظهره الدراسة الحالية لتتضم إلى دراسة أخرى غاب فيها الارتباط بين مستويات الإيريسين و BMI (Blüher et al., 2014). بالمقابل، فقد جاءت دراسات أخرى بنتائج مناقضة تماماً تمثلت في انخفاض مستويات الإيريسين عند الأطفال البدنيين مقارنة بالأسوياء (Moreno-Navarrete et al., 2013; Yan et al., 2014).

من المعروف أنَّ النسيج الشحمي، فضلاً عن النسيج العضلي، يساهم في إفراز الإيريسين، وبالتالي، فزيادة كتلة النسيج الشحمي ستؤدي إلى زيادة إفراز الإيريسين مما قد يعطي تفسيراً مبسطاً لارتفاعه عند البدنيين مقارنة بالمجموعات الأخرى (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; L Elizondo-Montemayor et al., 2017; Huerta-Delgado et al., 2020; Huh et al., 2012; A Viitasalo et al., 2016). ومن المعروف أيضاً أنَّ الإيريسين يعمل على تسمير النسيج الدهني الأبيض وتحويله إلى البني مما يزيد استقلاب الدهون والطاقة وتبديدها على شكل حرارة. وبالتالي قد تكون زيادة إفراز النسيج الشحمي للإيريسين آلية معاوضة لمعاكسة التأثيرات الاستقلابية السيئة لتراكم النسيج الشحمي المفرط، أي، مقاومة الأنسولين والكاتيكولامينات (Gizaw et al., 2017; Korta et al., 2019). وتكون غاية هذه المعاوضة هي توجيه عملية استقلاب الدهون وتنشيط تشكّل خلايا دهنية جديدة مع زيادة تحلل الدهون لاستخدامها كمصدر للطاقة مما يساهم في إنقاص مقاومة الأنسولين

وإنقاص الوزن (Gouveia et al., 2016; Saito & Okamatsu-Ogura, 2023). كما توحى بعض الدراسات بأن زيادة إفراز الإبريسين عند الأطفال البدنيين قد تلعب دوراً تعويضياً لنقص إفراز الأنسولين وزيادة مقاومته في الأنسجة الدهنية لأن الإبريسين يزيد من حساسية الأنسولين وينقص مقاومته وينشط المستقبلات مما يعكس زيادته عند البدنيين (Binay et al., 2017).

والسؤال الذي يفرض نفسه في هذا السياق هو لماذا لم تؤدّ زيادة الإبريسين إلى انخفاض وزن هؤلاء الأطفال البدنيين؟ وقد تكمن الإجابة عنه في احتمال أن يكون ارتفاع الإبريسين نتيجة لحالة يمكن تسميتها "مقاومة الإبريسين"، والتي تشبه مقاومة الأنسولين ومقاومة الليبتين اللتين تؤديان إلى فرط أنسولين الدم وفرط ليبتين الدم، على التوالي، عند البدنيين (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; Polyzos et al., 2018).

وبالرغم من هذه التناقضات، فعند تقسيم المشاركين في الدراسة الحالية إلى مجموعات وفق BMI، كانت مستويات الإبريسين أعلى في البدنيين تلتها مستوياته عند ناقصي الوزن ثم عند زائدي الوزن ثم أسوياء الوزن مع اعتداد إحصائي للفرق بين البدنيين وأسوياء الوزن ($P > 0.0001$) وبين البدنيين وزائدي الوزن ($P > 0.01$) (الجدول 15؛ ص: 99 والشكل 34؛ ص: 100). توافقت هذه النتائج إلى حد كبير مع ما عرضته دراسة أخرى على أطفال مكسيكيين لتحديد مستويات الإبريسين عندهم حسب درجة البدانة فكانت أعلى مستويات للإبريسين عند مجموعة البدانة تلتها مجموعة زائدي الوزن (L Elizondo-Montemayor et al., 2017). ومن ناحية أخرى، أظهرت نتائج التحوف اللوجستي ومنحنى خاصة تشغيل المستقبل ROC والمساحة تحت المنحنى AUC في الدراسة الحالية (الجدول 18؛ ص: 105 والشكل 39؛ ص: 106) قدرة الإبريسين على التنبؤ بالإصابة بالبدانة مع نسبة أرجحية بلغت 1.32 ومساحة $AUC = 0.813$ عند القيمة الفاصل 13.49 (الحساسية والنوعية: 76%). وهذا يفرض القيام بدراسات أكثر شمولاً وأكبر حجماً للوصول إلى الموجدات النهائية وإقرارها.

وعند دراسة ارتباط مستويات الإبريسين عند الأطفال واليافعين البدنيين مع CRP وبروفيل الشحميات، لم تظهر في الدراسة الحالية أية علاقة ارتباط مع مكونات بروفيل الشحميات والحالة الالتهابية (الجدول 17؛ ص: 101). وبالعوم، فالدراسات التي تناولت العلاقات بين تركيز الإبريسين ومنتبئات استقلابية شائعة معينة

في الأوضاع السريرية لدى الأطفال كانت نادرةً وقادت إلى موجودات متناقضة (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2018; Montemayor et al., 2019). لقد أظهرت دراسة أجريت في العام 2019 وجود ارتباط إيجابي مع مكونات كولسترول المصل (HDL-C و LDL-C و TC) وارتباط سلبى مع TAG عند الأطفال، وإن كان الارتباط مع HDL-C هو الوحيد الذي بقي موجوداً بعد تحليل التحوف الخطي الإمدادي (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019). وربما تعود تعارضات نتائج دراسات ارتباط الإبريسين مع المتغيرات الاستقلابية إلى تعدد الأنسجة المسؤولة عن إنتاجه ومنسب الكتلة العضلية (مصدر إنتاجه الرئيس) وآليات ارتباطه مع مستقبلاته (ما تزال غير مفهومة) واختلاف توزيع النسيج الشحمي ووجود مقاومة الأنسولين ومدى النشاط البدني، وهي عوامل ستؤثر كلها على إنتاج الإبريسين ومستوياته المصلية (Du & Jiang, 2016; A. I. Mazur-Bialy et al., 2017; A. I. Mazur-Bialy, 2017).

هـ) الإبريسين و T2DM

أثبتت الدراسة الحالية انخفاض مستويات الإبريسين عند الأطفال واليافعين المصابين بـ T2DM بالمقارنة مع مجموعتي الشواهد ($P > 0.05$) والبدانة ($P > 0.0001$) (الجدول 14 والشكل 32؛ ص 98). وتوافقت هذه النتائج مع نتائج دراسات أخرى شملت أطفال ويافعين سكريين وأظهرت انخفاض نشاط PCG-1 α في الأنسجة العضلية لديهم، وقد لوحظ هذا الانخفاض حتى قبل اكتشاف الإبريسين (Mootha et al., 2003). سيؤدي هذا الانخفاض إلى نقص التعبير عن FNDC5 الذي يُشتق منه الإبريسين وبالتالي نقص مستوى الإبريسين في الدم (Huh et al., 2012).

يحسن الإبريسين استتباب الغلوكوز ويزيد من استخدامه ويحسن أيضاً مقاومة الأنسولين عن طريق زيادة حساسية مستقبلات الأنسولين في العضلات الهيكلية والقلبية، مما يحسن امتصاص الغلوكوز والتوازن ويقلل من تخليقه في الكبد (J.-J. Liu et al., 2013). ويؤدي انخفاض مستويات الإبريسين عند مرضى T2DM إلى زيادة استحداث السكر في الكبد وزيادة تحلل الغليكوجين في العضلات مما يؤدي إلى تفاقم ارتفاع السكر في الدم. ويترافق ذلك مع زيادة تراكم الدهون والأحماض الدهنية الحرة في البلازما (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019).

(al., 2018; Huerta-Delgado et al., 2020; Polyzos et al., 2018). وهذا ما قد يفسر الارتباط السلبي بين الإبريسين ومتغيرات استتباب الغلوكوز كلها عدا الأنسولين عند جميع المشاركين في هذه الدراسة (الجدول 17؛ ص: 101).

ومن ناحية أخرى، أظهرت نتائج تحليل التحوف اللوجستي ومنحنى خاصية تشغيل المستقبل ROC والمساحة تحت المنحنى AUC في الدراسة الحالية (الجدول 19؛ ص: 107 والجدول 20؛ ص: 107 والشكل 40؛ ص: 108) قدرة الإبريسين التنبؤية السلبية بحدوث T2DM ($OR = 0.717$; $P = 0.001$) (أي أن زيادته تقي من T2DM) ومساحة $AUC = 0.783$ عند القيمة الفاصل 11.52 (الحساسية: 68% والنوعية: 79%). كما أظهرت هذه النتائج القدرة التنبؤية الإيجابية للأنسولين مع نسبة أرجحية بلغت 1.208 ومساحة $AUC = 0.717$ عند القيمة الفاصل 25.42 (الحساسية: 64% والنوعية: 73%) (الصفحة 107). أما أعلى مساحة تحت المنحنى فكانت من نصيب عامل التنبؤ الإيجابي HOMA-IR [0.946 عند القيمة الفاصل 7.26] (الحساسية: 75% والنوعية: 98%).

وعند دراسة ارتباط مستويات الإبريسين عند مرضى T2DM من الأطفال واليافعين السوريين مع المتغيرات الأخرى، وحده ضغط الدم الانبساطي أظهر ارتباطاً سلبياً معتداً به إحصائياً مع الإبريسين. ومن المفيد هنا مناقشة بعض الارتباطات الأخرى للإبريسين مع متغيرات لم تُناقش أعلاه (الجدول 17؛ ص: 101) آخذين بالاعتبار أن التناقض بين الدراسات في نتائج هذه الارتباطات يمكن أن يُعزى إلى نوع توزيع الأنسجة الدهنية في الجسم وحجم الكتلة العضلية وحقيقة أن الإبريسين لا يُفرز من الأنسجة الدهنية فحسب، بل من أنسجة كثيرة أخرى تأتي العضلات في مقدمتها. هذا بالإضافة إلى اختلاف أعمار وأعراق الجمهرات المدروسة، وكذلك نوع الدراسة أو طريقة المقايسة المستخدمة لتحديد مستوى الإبريسين.

لقد أظهرت الدراسة الحالية أن ارتباط الإبريسين في مجموعة المشاركين كلهم وعند الشواهد جاء سلبياً مع كل من العمر و SBP و DBP، بينما اقتصر هذا الارتباط السلبي في مجموعة السكريين على DBP فقط. وتتعارض النتائج الحالية مع نتائج دومينيك التي جاء فيها الارتباط إيجابياً مع كل من SBP و DBP دون ارتباط

مع العمر (De Meneck et al., 2018).

تشير بعض الدراسات إلى إمكانية استخدام مستويات الإيريدين للتنبؤ بظهور مقاومة الأنسولين عند استعادة الوزن لأشخاص ناقصي الوزن (Binay et al., 2017). وقد أظهرت الدراسة الحالية ارتباط الإيريدين السلبي المعتد به إحصائياً مع كل من الغلوكوز والخضاب السكري وHOMA-IR عند جميع المشاركين، بينما غابت هذه الارتباطات في مجموعة السكري. وكذلك فقد ارتبط سلبياً مع الأنسولين ومدة الداء السكري دون اعتداد إحصائي. هناك القليل من الدراسات التي أشارت إلى هذا الارتباط عند الأطفال واليافعين، ففي دراسة كورية كان ارتباط الإيريدين إيجابياً مع الغلوكوز (Jang et al., 2017)، وارتبط الإيريدين إيجابياً مع كل من الغلوكوز والأنسولين وHOMA-IR في دراسة برازيلية على الأطفال البدنيين (De Meneck et al., 2018). كما أظهرت دراسة حديثة على البالغين ارتباطاً سلبياً للإيريدين مع HOMA-IR (Montazerifar et al., 2022)، وأثبتت دراسة عراقية على البالغين الذين لديهم T2DM أن ارتباط الإيريدين كان سلبياً مع الغلوكوز والأنسولين وHOMA-IR (Chachan et al., 2022)، وكذلك كانت حال دراسة صينية على البالغين الذين لديهم T2DM (L. Tang et al., 2019). وكما سبق، فالإيريدين يلعب دوراً مهماً في تخفيض مستويات الغلوكوز المصلية عبر زيادة قبضه من الخلايا وتحسين مقاومة الأنسولين وزيادة استهلاكه ضمن الخلايا. كما يحسن الإيريدين حالة مقاومة الأنسولين عن طريق زيادة حساسية المستقبلات في النسيج العضلي والشحمي والقلب والكبد، وينشط خلايا البنكرياس ويعزز قبض الغلوكوز من قبل الخلايا، وخاصة الكبدية، وبالتالي خفض تركيزه في المصل والوقاية من تطور T2DM (Komosinska-Vassev et al., 2020). هذا بالإضافة إلى دوره في تسمير النسيج الشحمي الأبيض وتحويله إلى البني وزيادة إنفاق الطاقة مما يقلل من مقاومة الأنسولين (Balaban, Yilmaz, Kalayci, Unal, & Turhan, 2019; Yano, Zhao, & Zhao, 2021).

وجود التناقض في الدراسات وعدم الإثبات القاطع لدور الإيريدين في العديد من الأمراض يعود إلى احتمال وجود مقاومة للإيريدين، وهو ما يتطلب المزيد من الأبحاث الأشمل والأدق لتأكيد طبيعة وآلية عمل مستقبلات الإيريدين (Binay et al., 2017; De Meneck et al., 2018)، أو بسبب حداثة المعرفة ببنية

المستقبلات الخاصة بالإبريسين وتوزعها في الأنسجة المختلفة، وقد أوحى بعض الدراسات باحتمال أن تكون في حالة مغلقة وتحتاج إلى تفعيل أو تنتمي لمجموعة أخرى من المستقبلات غير زمرة الإنتغرينات (Fu et al., 2021). وربما يكون التناقض عائداً إلى صغر حجم العينة واختلاف خصائص الجبهات المدروسة واستخدام مقاييس غير معايرة لقياس مستوى الإبريسين مما يفتح باباً واسعاً للأبحاث المستقبلية لدراسة أكثر تفصيلاً للآليات الكامنة وراء العلاقة بين الإبريسين ومقاومة الأنسولين والحالة الاستقلابية وفهم دوره فيها.

بينت الدراسة الحالية أن الإبريسين ارتبط إيجابياً مع CRP فقط في مجموعة الشواهد على الرغم من ارتفاعه في مجموعتي السكري والبدانة، وأظهرت الدراسة فرقاً يعد به إحصائياً في مجموعة السكري مقارنة مع الشواهد، و CRP هو أحد أهم السيتوكينات المستخدمة لتقييم الحالة الالتهابية عند الأطفال السكريين والبدنيين. ويعود السبب في ارتفاعه عند البدنيين لكون البدانة حالة التهابية منخفضة الشدة حيث أن تراكم الدهون يؤدي إلى زيادة الاستماتة الخلوية في الأنسجة الدهنية ونقص الأكسجة وزيادة الكرب التأكسدي مما ينشط المسارات الالتهابية والتعبير عن السيتوكينات الالتهابية واستقطاب الخلايا البالعة M1. كما أن الأحماض الدهنية الحرة قد تحرض الآلية الالتهابية بشكل مباشر والتي ستزيد مقاومة الأنسولين والتأثيرات الاستقلابية الضارة كزيادة CRP وبالتالي تطور T2DM، وتوافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة فريق ليتيسيا إيلزوندو والتي بينت ارتفاع قيم hs-CRP لدى مرضى T2DM ولكنه لم يرتبط مع الإبريسين (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019). بينت دراسة أخرى أن الإبريسين يرتبط إيجابياً مع السيتوكينات المنشطة للالتهاب عند الأطفال القوقازيين والذين تتراوح أعمارهم بين 6-8 أعوام وليس لديهم داء سكري وقد عزوا هذا الارتباط إلى أن ارتفاع مستويات الإبريسين هو آلية تعويضة للحد من تراكم الدهون والتغيرات الالتهابية خاصة في الكبد (Anna Viitasalo et al., 2015). يلعب الإبريسين دوراً مضاداً للالتهابات والكرب التأكسدي ويقلل من السيتوكينات الضارة التي تحفز الكبد على إنتاج بروتين CRP الذي يؤدي إلى تفاقم الالتهاب وزيادة مقاومة الأنسولين وتطور مرض السكري (Leticia Elizondo-Montemayor et al., 2019; J. Zhao et al., 2022). إن المستويات المرتفعة للإبريسين لدى مرضى T2DM تلعب دوراً مضاداً للالتهاب عن طريق تنظيم التعبير عن MAPK وبالتالي تقليل الحالة الالتهابية

الجهازية عند هؤلاء المرضى وتقليل مسارات الكرب التأكسدي وتنظيم الاستماتة الخلوية مما يؤدي إلى الوقاية من إصابة الخلايا البطانية الوعائية (Huerta-Delgado et al., 2020).

جاءت نتائج هذه الدراسة متوافقة مع بعض الدراسات السابقة والمراجعات العلمية ومتعارضة مع غيرها ويعود ذلك إلى دور الإيرييسين المجهول في الآليات الإمبراضية لكل من البدانة و T2DM وتأثير المتغيرات الوراثية المرتبطة بالإيرييسين و FNDC5 (Demir, Dursun, Sarıyıldız, & Arslan, 2023Z) وبروفيل الشحميات وتوزعها في الجسم بالإضافة لعدم دراسة النشاط البدني وكتلة العضلات والنظام الغذائي وتأثير الجينات والهرمونات على تركيز الإيرييسين.

توحي المعطيات السابقة بالدور الذي يلعبه الإيرييسين في إمبراضية النمط الثاني من الداء السكري والبدانة وقدرته التنبؤية الجيدة للإصابة بالسكري والقدرة التنبؤية الإيجابية للإصابة بالبدانة عند عينة من الأطفال واليافيين السوريين البدنيين والمصابين بـ T2DM ويمكن تفسير هذا الدور من خلال زيادة قبط الغلوكوز واستهلاكه في خلايا الأنسجة المختلفة وخاصة العضلات والقلب والكبد وزيادة الحساسية للأنسولين وتحسين الاستقلاب وخفض الحالة الالتهابية عن طريق تقليل الكرب التأكسدي وتنظيم الاستماتة الخلوية بالإضافة إلى دوره الأساسي في تحويل النسيج الدهني الأبيض إلى البني (Balaban et al., 2019; de F. Rocha et al., 2022; Gizaw et al., 2017).

هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات واسعة النطاق للحصول على معرفة أكبر للدور التشخيصي والعلاجي للإيرييسين في البدانة وإمكانية الكشف المبكر عن T2DM عند الأشخاص الطبيعيين والذين يعانون من زيادة الوزن أو البدانة وعلاجه بصورة مبكرة للوقاية من تطور الاختلالات والوفاة المبكرة.

ثالثاً: الاستنتاجات والتوصيات

الفصل (9) الاستنتاجات

Conclusions

توحي نتائج الدراسة الحالية بالاستنتاجات التالية:

- بالرغم من وظيفته المقترحة التي تفضي إلى زيادة استهلاك الطاقة، وبالتالي إنقاص الوزن، ترتفع مستويات الإبريسين عند الأطفال واليافعين السوريين البدنيين، وقد يُعزى ذلك إلى زيادة كتلة الدهون وارتفاعه كآلية تعويضية و/أو وجود مقاومة محتملة له.
 - تنخفض مستويات الإبريسين عند مرضى T2DM من الأطفال واليافعين السوريين، وقد يساهم هذا الانخفاض في الآلية الإمراضية لهذا الداء عندما تنقص وظيفة الإبريسين المتمثلة في تحسين حالة مقاومة الأنسولين وزيادة قبط الغلوكوز وقبطه واستقلابه من قبل الخلايا.
 - ارتبط الإبريسين سلبياً مع كل من العمر و DSP و BSP والغلوكوز والخضاب السكري و HOMA-IR مما يوحي بإمكانية استخدامه كواصم حيوي مفيد وعامل تنبؤي وهدف علاجي في حالات الداء السكري.
 - يعمل الإبريسين كواصم ذي قدرة تنبؤية سلبية للإصابة ب T2DM مما يوحي بإمكانية استخدامه كعامل وقائي و/أو علاجي لهذا المرض. وبالعكس، كان الأنسولين و HOMA-IR عاملين تنبؤيين إيجابيين للإصابة بالسكري وبالتالي يمكن استخدامهما كعوامل منبئة للإصابة بالسكري.
 - للإبريسين قدرة تنبؤ إيجابية للإصابة بالبدانة مما يوحي بإمكانية استخدامه كعامل منبئ إيجابي وعامل وقائي من الإصابة بالبدانة.
- بالتالي يمكن أن تسهم تبدلات الإبريسين ومقاومته في إمراضية البدانة و T2DM؛ ويمكن أن تفيد معاييرته كواصم حيوي مهم وعامل تنبؤي وهدف علاجي في البدانة وما يرافقها من مقاومة للأنسولين و T2DM.

الفصل (10) المقترحات والتوصيات

Suggestions and Recommendations

إجراء مزيد من الدراسات الأكثر شمولاً والأكثر حجماً والأكثر ضبطاً للعوامل المركبة بغية تحقيق الأغراض التالية :

- تحديد وفهم أكبر الدور الذي يقوم به الإبريسين في الآلية الإمبراضية والاستقلابية للبدانة والنمط الثاني من الداء السكري ومضاعفاتها.
- إعادة تقييم أهمية الإبريسين كعامل اختطار وتنبؤ للوقاية من البدانة والنمط الثاني من الداء السكري عند الأطفال واليافعين السوريين.

References

- ADA. (2017). American Diabetes Association 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 40(Supplement 1), S11-S24 .
- ADA. (2021). American Diabetes Association: 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetesd2021. *Diabetes Care*, 44, S53 .
- Aguilar Jr, A. S., Bristot, V., Alves, A., Cardoso, L., & Scheffer, D. (2019). The role of PGC-1 α /UCP2 signaling in the beneficial effects of physical exercise on the brain. *Frontiers in neuroscience*, 13, 292 .
- Aladag, T ., Mogulkoc, R., & Baltaci, A. K. (2023). Irisin and Energy Metabolism and the Role of Irisin on Metabolic Syndrome. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* .
- Ambler, G. R., Cameron, F. J., Joshi, K., & Wherrett, D. K. (2020). Diabetes Mellitus. In M. T. Dattani & C. G. D. Brook (Eds.), *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology* (7 ed., Vol. 1, pp. 583-670). Pondicherry, India: John Wiley & Sons Ltd.
- Aronis, K., Moreno, M., Polyzos, S., Moreno-Navarrete, J., Ricart, W., Delgado, E., . . . Berman, R. (2015). Circulating irisin levels and coronary heart disease: association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. *International journal of obesity*, 39(1), 156 .
- Artiss, J. D., & Zak, B. (1997). Measurement of cholesterol concentration. *Handbook of lipoprotein testing*, 2, 189-205 .
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383(9911), 69-82 .
- Avgerinos, K. I., Liu, J., & Dalamaga, M. (2023). Could exercise hormone irisin be a therapeutic agent against Parkinson's and other neurodegenerative diseases? In (pp. 100233): Elsevier.
- Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S., Eren, M. N., Celik, A., Yilmaz, M., . . . Gurel, A. (2014). Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*, 52, 68-73 .
- Azizian, M., Mahdipour, E., Mirhafez, S. R., Shoeibi, S., Nematy, M., Esmaily, H., . . . Ghayour-Mobarhan, M. (2016). Cytokine profiles in overweight and obese subjects and normal weight individuals matched for age and gender. *Annals of clinical biochemistry*, 53(6), 663-668 .
- Balaban, Y. A., Yilmaz, N., Kalayci, M., Unal, M., & Turhan, T. (2019). Irisin and chemerin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 15(4), 442 .
- Banfi, G., Lombardi, G., Colombini, A., & Lippi, G. (2010). Bone metabolism markers in sports medicine. *Sports medicine*, 40(8), 697-714 .
- Bays, H. E., Taub, P. R., Epstein, E., Michos, E. D., Ferraro, R. A., Bailey, A. L., . . . Weintraub, H. (2021). Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *American journal of preventive cardiology*, 5, 100149 .
- Berbari, A. E., & Mancia, G. (2023). *Blood Pressure Disorders in Diabetes Mellitus*: Springer Nature.
- Bian, F., Yang, X., Zhou, F., Wu, P. H., Xing, S., Xu, G., . . . Zhang, Y. (2014). C-reactive protein promotes atherosclerosis by increasing LDL transcytosis across endothelial cells. *British journal of pharmacology*, 171(10), 2671-2684 .
- Bibiloni, M. d. M., Pons, A., & Tur, J. A. (2013). Prevalence of overweight and obesity in adolescents: a systematic review. *International Scholarly Research Notices*, 2013 .
- Binay, Ç., Paketçi, C., Güzel, S., & Samancı, N. (2017). Serum irisin and oxytocin levels as predictors of metabolic parameters in obese children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 9(2), 124 .

- Blüher, S., Panagiotou, G., Petroff, D., Markert, J., Wagner, A., Klemm, T., . . . Mantzoros, C. S. (2014). Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity*, 22(7), 1701-1708 .
- Bogardus, C., Lillioja, S., Mott, D., Hollenbeck, C., & Reaven, G. (1985). Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 248(3), E286-E291 .
- 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 .
- Boutayeb, A., Lamlili, M. E., Boutayeb, W., Maamri, A., Ziyyat, A., & Ramdani, N. (2012). The rise of diabetes prevalence in the Arab region. *Open Journal of Epidemiology*, 2(2), 55-60 .
- Brady, T. M. (2017). Obesity-related hypertension in children. *Frontiers in pediatrics*, 5, 197 .
- Buscemi, S., Corleo, D., Buscemi, C., & Giordano, C. (2018). Does iris (in) bring bad news or good news? *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 23(4), 431-442 .
- Castillo-Quan, J. I. (2012). From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease models & mechanisms*, 5(3), 293-295 .
- CDC. (2018, 2018). Defining Childhood Obesity: BMI for Children and Teens. Retrieved from <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>
- Chachan, T. A. K. A., Farhan, H., & Hamed, S. (2022). Determination of Irisin, Body Mass Index, and Other Biochemical Parameters in a Sample of Iraqi Type II Diabetic Patients. *Journal of Techniques*, 4(3), 53-59 .
- Chawla, A., Nguyen, K. D., & Goh, Y. S. (2011). Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(11), 738 .
- Chemnitz, G., Schmidt, E., Koller, P., & Busch, E. (1979). Kreatin kinase. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 104(07), 257-260 .
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., . . . Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204 .
- Chen, N., Li, Q., Liu, J., & Jia, S. (2016). Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 32(1), 51-59 .
- Cheng, G., Xu, D., Chu, K., Cao, Z., Sun, X., & Yang, Y. (2020). The Effects of MiR-214-3p and irisin/FNDC5 on the biological behavior of osteosarcoma cells. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 35(2), 92-100 .
- Cinti, S. (2019). White, brown, beige and pink: A rainbow in the adipose organ. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 4, 29-36 .
- Cioana, M., Deng, J., Hou, M., Nadarajah, A., Qiu, Y., Chen, S. S. J., . . . Dart, A. (2021). Prevalence of hypertension and albuminuria in pediatric type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA network open*, 4(4), e216069-e216069 .
- Colaïanni, G., Cuscito, C., Mongelli, T., Oranger, A., Mori, G., Brunetti, G., . . . Grano, M. (2014). Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *International Journal of Endocrinology*, 2014, 902186-902186 .
- Cölfen, H., Völkel, A., Eda, S., Kobold, U., Kaufmann, J., Puhlmann, A., . . . Wachernig, H. (2002). Mechanism of nanoparticle-enhanced turbidimetric assays applying nanoparticles of different size and immunoreactivity. *Langmuir*, 18(20), 7623-7628 .
- Committee, W. E. (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. *World Health Organ Tech Rep Ser.*, 854, 312-344 .
- Control, C. f. D., & Prevention. (2014). National diabetes statistics report :estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014. *Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services*, 2014 .
- Corrêa, L. H., Heyn, G. S., & Magalhaes, K. G. (2019). The impact of the adipose organ plasticity on inflammation and cancer progression. *Cells*, 8(7), 662 .

- 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.
- Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Saydah, S., Imperatore, G., Linder, B., Divers, J., . . . Crume, T. (2014). Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*, 311(17), 1778-1786 .
- de F. Rocha, A. R., de S. Morais, N., Priore, S. E., & do CC Franceschini, S. (2022). Inflammatory biomarkers and components of metabolic syndrome in adolescents: a systematic review. *Inflammation*, 45(1), 14-30 .
- De Meneck, F., de Souza, L. V., Oliveira, V., & do Franco, M. (2018). High irisin levels in overweight/obese children and its positive correlation with metabolic profile, blood pressure, and endothelial progenitor cells. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 28(7), 756-764 .
- De Simone, G., Mancusi, C., Hanssen, H., Genovesi, S., Lurbe, E., Parati, G . . . ,Di Salvo, G. (2022). Hypertension in children and adolescents: A consensus document from ESC Council on Hypertension, European Association of Preventive Cardiology, European Association of Cardiovascular Imaging, Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions, ESC Council for Cardiology Practice and Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. *European heart journal*, 43(35), 3290-3301 .
- DeBoer, M. D. (2019). Assessing and managing the metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutrients*, 11(8), 1788 .
- Demir, C., Dursun, A. D., Sarıyıldız, G. T., & Arslan, A. İ. (2023). Serum irisin levels and osteoporosis in patients with advanced chronic kidney disease and renal transplant recipients. *International Urology and Nephrology*, 1-8 .
- Deng, J., Zhang, N., Chen, F., Yang, C., Ning, H., Xiao, C., . . . Hu, T. (2020). Irisin ameliorates high glucose-induced cardiomyocytes injury via AMPK/mTOR signal pathway. *Cell biology international*, 44(11), 2315-2325 .
- Denova-Gutiérrez, E., González-Rocha, A., Méndez-Sánchez, L., Araiza-Nava, B., Balderas, N., López, G., . . . Unikel, C. (2023). Overview of Systematic Reviews of Health Interventions for the Prevention and Treatment of Overweight and Obesity in Children. *Nutrients*, 15(3) .773 ,(
- Díaz, B. B., González, D. A., Gannar, F., Pérez, M. C. R., & de León, A. C. (2018). Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunology letters*, 203, 1-5 .
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98 .
- Du, X.-L., & Jiang, W.-X. (2016). Lower circulating irisin level in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research*, 48(10), 644-652 .
- Dun, S. L., Lyu, R.-M., Chen, Y.-H., Chang, J.-K., Luo, J. J., & Dun, N. J. (2013). Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*, 240, 155-162 .
- Dünder, İ., & Akıncı, A. (2022). Prevalence of type 2 diabetes mellitus ,metabolic syndrome, and related morbidities in overweight and obese children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 35(4), 435-441 .
- Edghill, E. L., Dix, R. J., Flanagan, S. E., Bingley, P. J., Hattersley, A. T., Ellard, S., & Gillespie, K . M. (2006). HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes*, 55(6), 1895-1898 .
- Eisenbarth, G. S. (2007). Update in type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* .2407-2403 ,(7)92 ,
- El Farazdag, A. H., & Abd El Karim, A. A. (2019). The Analytical Performances of Four HbA1c Measurement Techniques among Diabetes Mellitus Patients attending Fedhail Hospital (Khartoum). *African Journal of Medical Sciences*, 4(1) .(
- Elizondo-Montemayor, L., Gonzalez-Gil, A. M., Tamez-Rivera, O., Toledo-Salinas, C., Peschard-Franco, M., Rodríguez-Gutiérrez, N. A., . . . Garcia-Rivas, G. (2019). Association between Irisin,

- hs-CRP, and Metabolic Status in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus. *Mediators of Inflammation*, 2019 .
- Elizondo-Montemayor, L., Mendoza-Lara, G., Gutierrez-DelBosque, G., Peschard-Franco, M., Nieblas, B., & Garcia-Rivas, G. (2018). Relationship of circulating irisin with body composition, physical activity, and cardiovascular and metabolic disorders in the pediatric population. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3727 .
- Elizondo-Montemayor, L., Silva-Platas, C., Torres-Quintanilla, A., Rodríguez-López, C., Ruiz-Esparza, G., Reyes-Mendoza, E., & Garcia-Rivas, G. (2017). Association of Irisin Plasma Levels with Anthropometric Parameters in Children with Underweight, Normal Weight, Overweight, and Obesity. *BioMed research international*, 2017, 2628968-2628968 .
- Eloranta, A.-M., Jääskeläinen, J., Venäläinen, T., Jalkanen, H., Kiiskinen, S., Mäntyselkä, A., . . . Lakka, T. A. (2018). Birth weight is associated with dietary factors at the age of 6–8 years: the Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) study. *Public Health Nutrition* ,(7)21 , .1285-1278
- Emanuele, E., Minoretti, P., Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F., Garatachea, N., & Lucia, A. (2014). Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. *The American journal of medicine*, 127(9) .890-888 ,(
- Faienza, M. F., Brunetti, G., Sanesi, L., Colaïanni, G., Celi, M., Piacente, L., . . . Grano, M. (2018). High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with Type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 141, 10-17 .
- Feingold, K. R. (2023). Obesity and Dyslipidemia. [Updated 2023 Jun 19]. In A. B. Feingold KR, Blackman MR, et al., (Ed.), *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305895> ./
- Fenzl, A., & Kiefer, F. W. (2014). Brown adipose tissue and thermogenesis. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 19(1), 25-37 .
- Flori, L., Testai, L., & Calderone, V. (2021). The “irisin system”: From biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives. *Life Sciences*, 267, 118954 .
- Flynn, J. T. (2023). Hypertension in children and adolescents. In E. V. Lerma, J. M. Luther, & S. Hiremath (Eds.), *Hypertension secrets* (2nd ed., Vol. 1, pp. 82-88). USA: Elsevier.
- Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*, 18(6), 499-502 .
- Fu, J., Li, F ., Tang, Y., Cai, L., Zeng, C., Yang, Y., & Yang, J. (2021). The emerging role of irisin in cardiovascular diseases. *Journal of the American Heart Association*, 10(20), e022453 .
- Fuchsberger, C., Flannick, J., Teslovich, T. M., Mahajan, A., Agarwala, V., Gaulton, K. J., . . . McCarthy, D. J. (2016). The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*, 536(7614), 41 .
- Gannon, N. P., Vaughan, R. A., Garcia-Smith, R., Bisoffi, M., & Trujillo, K. A. (2015). Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *International journal of cancer*, 136(4), E197-E202 .
- Garrow, J. S. (1996). Obesity. In D. J. Weatherall, J. G. G. Ledingham, & D. A. Warrell (Eds.), *Oxford Textbook of Medicine* (3 ed., pp .(1314-1301 .New York: Oxford University Press. Inc.
- Gawel, E., Hall, B., Siatkowski, S., Grabowska, A., & Zwierzchowska, A. (2024). The Combined Effects of High-Intensity Interval Exercise Training and Dietary Supplementation on Reduction of Body Fat in Adults with Overweight and Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*, 16(3), 355 .
- Gizaw, M., Anandakumar, P., & Debela, T. (2017). A review on the role of irisin in insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Journal of pharmacopuncture*, 20(4), 235 .
- Gomber, A., Ward, Z. J., Ross, C., Owais, M., Mita, C., Yeh, J. M., . . . Atun, R. (2022). Variation in the incidence of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents by world region and country income group: A scoping review. *PLOS Global Public Health*, 2(11), e0001099 .

- Gouni-Berthold, I., Berthold, H. K., Huh, J. Y., Berman, R., Spenrath, N., Krone, W., & Mantzoros, C. S. (2013). Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PloS one*, 8(9), e72858 .
- Gouveia, M., Vella, J., Cafeo, F., Affonso Fonseca, F., & Bacci, M. (2016). Association between irisin and major chronic diseases: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(19), 4072-4077 .
- Goyal, R., & Jialal, I. (2021). Diabetes Mellitus Type 2. [Updated 2021 Sep 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/> .
- Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*, 29, 415-445 .
- Greulich, T., Nell, C., Koepke, J., Fechtel, J., Franke, M., Schmeck, B., . . . Kenn, K. (2014). Benefits of whole body vibration training in patients hospitalised for COPD exacerbations-a randomized clinical trial. *BMC pulmonary medicine*, 14(1), 60 .
- Group, T. S. (2021). Long-term complications in youth-onset type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 385(5), 416-426 .
- Group, U. P. D. S. (1995). UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years 'therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*, 44(11), 1249-1258 .
- Grzeszczuk, M., Dzięgiel, P., & Nowińska, K. (2024). The Role of FNDC5/Irisin in Cardiovascular Disease. *Cells*, 13(3), 277 .
- Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V., & Czech, M. P. (2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(5), 367-378 .
- Guo, B., Zhang, Z.-K., Liang, C., Li, J., Liu, J., Lu, A., . . . Zhang, G. (2017). Molecular communication from skeletal muscle to bone: a review for muscle-derived myokines regulating bone metabolism. *Calcified tissue international*, 100(2), 184-192 .
- Hagopian, W. A., Karlsen, A. E., Gottsäter, A., Landin-Olsson, M., Grubin, C. E., Sundkvist, G . . . , Lernmark, A. (1993). Quantitative assay using recombinant human islet glutamic acid decarboxylase (GAD65) shows that 64K autoantibody positivity at onset predicts diabetes type. *The Journal of clinical investigation*, 91(1), 368-374 .
- Han, T. S., & Lean ,M. E. (2016). A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovascular Disease*, 5, 1-13 .
- Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2008). The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature* .463 ,(7203)454 ,
- Harvey, I., Boudreau, A., & Stephens, J. M. (2020). Adipose tissue in health and disease. *Open Biology*, 10(12), 200291 .
- Hassanzadeh, S., Jameie, S. B., Mehdizadeh, M., Soleimani, M., Namjoo, Z., & Soleimani, M. (2018). FNDC5 expression in Purkinje neurons of adult male rats with acute spinal cord injury following treatment with methylprednisolone. *Neuropeptides*, 70, 16-25 .
- Hee Park, K., Zaichenko, L., Brinkoetter, M., Thakkar, B., Sahin-Efe, A., Joung, K. E., . . . Dincer, F. (2013). Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4899-4907 .
- Higgins, J. P., & Green, S. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (Vol. 4 :(John Wiley & Sons.
- Hisamatsu, T., Miura, K., Arima, H., Fujiyoshi, A., Kadota, A., Kadowaki, S., . . . Kunimura, A. (2018). Relationship of serum irisin levels to prevalence and progression of coronary artery calcification: a prospective, population-based study. *International Journal of Cardiology*, 267, 177-182 .
- Huerta-Delgado, A. S., Roffe-Vazquez, D. N., Gonzalez-Gil, A. M., Villarreal-Calderón, J. R., Tamez-Rivera, O., Rodriguez-Gutierrez, N. A., . . . Elizondo-Montemayor, L. (2020). Serum irisin levels, endothelial dysfunction, and inflammation in pediatric patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Journal of diabetes research*, 2020 .

- Huh, J. Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Schneider, B. E., & Mantzoros, C. S. (2012). FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61(12), 1725-1738 .
- Huh, J. Y ., Siopi, A., Mougios, V., Park, K. H., & Mantzoros, C. S. (2015). Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(3), E453-E457 .
- Huo, C.-J., Yu, X.-J., Sun, Y.-J., Li, H.-B., Su, Q., Bai, J., . . . Zhou, S.-W. (2020). Irisin lowers blood pressure by activating the Nrf2 signaling pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus of spontaneously hypertensive rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 394, 114953 .
- Iafusco, D., Stazi, M., Cotichini, R., Cotellessa, M., Martinucci, M., Mazzella, M., . . . Cerutti, F. (2002). Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia*, 45(6), 798-804 .
- IDF. (2021). International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org> .
- Ikink, G. J., & Hilken, J. (2017). Insulin receptor substrate 4 (IRS4) is a constitutive active oncogenic driver collaborating with HER2 and causing therapeutic resistance. *Molecular & cellular oncology*, 4(2), e1279722 .
- Jackson, W., Hofman, P., Robinson, E., Elliot, R., Pilcher, C., & Cutfield, W. (2001). The changing presentation of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*, 2(4), 154 .159-
- Jang, H. B., Kim, H.-J., Kang, J. H., Park, S. I., Park, K. H., & Lee, H.-J. (2017). Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents. *Metabolism*, 73, 100-108 .
- Jebeile, H., Kelly, A. S., O'Malley, G., & Baur, L. A. (2022). Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* .
- Jedrychowski, M. P., Wrann, C. D., Paulo, J. A., Gerber, K. K., Szpyt, J., Robinson, M. M., . . . Spiegelman, B. M. (2015). Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell metabolism*, 22(4), 734-740 .
- Jitrapakdee, S., & Forbes, B. E. (2011). *Insulin Secretion and Actions, Medical Complications of Type 2 Diabetes* ,Dr. Colleen Croniger (Ed.), ISBN: 978-953-307-363-7, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/medical-complications-of-type-2-diabetes/insulin-secretion-and-actions> .
- Jodeiri Farshbaf, M., & Alviña, K. (2021). Multiple roles in neuroprotection for the exercise derived myokine irisin. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 167 .
- Jung, U. J., & Choi, M.-S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*, 15(4), 6184-6223 .
- Kansra, A. R., Lakkunarajah, S., & Jay, M. S. (2021). Childhood and adolescent obesity: A review. *Frontiers in pediatrics*, 8, 581461 .
- Katta, N., Loethen, T., Lavie, C. J., & Alpert, M. A. (2021). Obesity and coronary heart disease: epidemiology, pathology, and coronary artery imaging. *Current problems in cardiology*, 46(3), 100655 .
- Kennedy, A., Martinez, K., Chuang, C.-C., LaPoint, K & ,McIntosh, M. (2008). Saturated fatty acid-mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications. *The Journal of nutrition*, 139(1), 1-4 .
- 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 .

- Kim, C., Park, H., Kawada, T., Kim, J., Lim, D., Hubbard, N., . . . Yu, R. (2006). Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *International journal of obesity*, 30(9), 1347 .
- Kim, H., Wrann, C. D., Jedrychowski, M., Vidoni, S., Kitase, Y., Nagano, K. . . , Novick, S. J. (2018). Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via α V Integrin Receptors. *Cell*, 178(2), 507-508 .
- Kim, H. K., Jeong, Y. J., Song, I.-S., Noh, Y. H., Seo, K. W., Kim, M., & Han, J. (2017). Glucocorticoid receptor positively regulates transcription of FNDC5 in the liver. *Scientific reports*, 7(1), 43296 .
- Kleiner, S., Douris, N., Fox, E. C., Mepani, R. J., Verdeguer, F., Wu, J., . . . Spiegelman, B. M. (2012). FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes & development*, 26(3), 271-281 .
- Koebnick, C., Imperatore, G., Jensen, E. T., Stafford, J. M., Shah, A. S., Mottl, A. K., . . . Marcovina, S. M. (2020). Progression to hypertension in youth and young adults with type 1 or type 2 diabetes :The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *The Journal of Clinical Hypertension*, 22(5), 888-896 .
- Komosinska-Vashev, K., Gala, O., Olczyk, K., Jura-Pótorak, A., & Olczyk, P. (2020). The usefulness of diagnostic panels based on circulating adipocytokines/regulatory peptides, renal function tests, insulin resistance indicators and lipid-carbohydrate metabolism parameters in diagnosis and prognosis of type 2 diabetes mellitus with obesity. *Biomolecules*, 10(9), 1304 .
- Korta, P., Pocheć, E., & Mazur-Biały, A. (2019). Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases. *Medicina*, 55(8), 485 .
- Kozakova, M., Balkau, B., Morizzo, C., Bini, G., Flyvbjerg, A., & Palombo, C. (2013). Physical activity, adiponectin, and cardiovascular structure and function. *Heart and vessels*, 28(1), 91-100 .
- Kuester, O. C., Laptinskaya, D., Fissler, P., Schnack, C., Zuegel, M., Nold, V., . . . von Einem, B. (2017). Novel blood-based biomarkers of cognition, stress, and physical or cognitive training in older adults at risk of dementia: preliminary evidence for a role of BDNF, irisin, and the kynurenine pathway. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(3), 1097-1111 .
- Kuloglu, T., Aydin, S., Eren, M. N., Yilmaz, M., Sahin, İ., Kalayci, M., . . . Turk, A. (2014). Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides*, 55, 85-91 .
- Kumar, D. P., Koka, S., Li, C., & Rajagopal, S. (2019). Inflammatory mediators in obesity. *Mediators of Inflammation*, 2019 .
- Kumar, P., Srivastava, S., Mishra, P. S & , Mooss, E. K. (2021). Prevalence of pre-diabetes/type 2 diabetes among adolescents (10–19 years) and its association with different measures of overweight/obesity in India: a gendered perspective. *BMC Endocrine Disorders*, 21, 1-12 .
- Kurdiova, T., Balaz, M., Vician, M., Maderova, D., Vlcek, M., Valkovic, L., . . . Belan, V. (2014). Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *The Journal of physiology*, 592(5), 1091-1107 .
- Leary, N., Pembroke, A., & Duggan, P. (1992). Measuring albumin and calcium in serum in a dual test with the Hitachi 704. *Clinical chemistry*, 38(7), 1342-1345 .
- Lee, Y.-H., Mottillo, E. P., & Granneman, J. G. (2014). Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 358-369 .
- Lenzen, S. (2014). A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: history and current status. *Journal of Biological Chemistry*, 289(18), 12189-12194 .
- Lenzen, S. (2021). The pancreatic beta cell: an intricate relation between anatomical structure, the signalling mechanism of glucose-induced insulin secretion, the low antioxidative defence, the high vulnerability and sensitivity to diabetic stress. *ChemTexts*, 7(2), 1-6 .
- Li, D., Jia, J., Zeng, H., Zhong, X., Chen, H., & Yi, C. (2024). Efficacy of exercise rehabilitation for managing patients with Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 19(10), 2175-2188 .

- Li, H., Wang, F., Yang, M., Sun, J., Zhao, Y., & Tang, D. (2021). The effect of irisin as a metabolic regulator and its therapeutic potential for obesity. *International Journal of Endocrinology*, 2021 .
- Lidell, M., Betz, M., & Enerbäck, S. (2014). Brown adipose tissue and its therapeutic potential. *Journal of internal medicine*, 276(4), 364-377 .
- Lima-Filho, R., Fortuna, J. S., Cozachenco, D., Isaac, A. R., e Silva, N. L., Saldanha, A., . . . De Felice, F. G. (2023). Brain FNDC5/irisin expression in patients and mouse models of major depression. *Eneuro* .
- Lissner, L., & Heitmann, B. L. (1995). Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *European journal of clinical nutrition*, 49(2), 79-90 .
- Liu, J.-J., Liu, S., Wong, M. D., Tan, C. S., Tavintharan, S , Sum, C. F., & Lim, S. C. (2014). Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 28(2), 208-213 .
- Liu, J.-J., Wong, M. D., Toy, W. C., Tan, C. S., Liu, S., Ng ,X. W., . . . Lim, S. C. (2013). Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 27(4), 365-369 .
- Liu, L., Guo, J., Chen, X., Tong, X., Xu, J., & Zou, J. (2021). The role of irisin in exercise-mediated bone health. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 1062 .
- Liu, S., Du, F., Li, X., Wang, M., Duan, R., Zhang, J., . . . Zhang, Q. (2017). Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PloS one*, 12(4), e0175498 .
- Liu, T.-Y., Shi, C.-X., Gao, R., Sun, H.-J., Xiong, X.-Q., Ding, L., . . . Kang, Y.-M. (2015). Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clinical Science*, 129(10), 839-850 .
- Lott, J. A., & Turner, K. (1975). Evaluation of Trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. *Clinical chemistry*, 21(12), 1754-1760 .
- Lourenco, M. V., Frozza, R. L., de Freitas ,G. B., Zhang, H., Kincheski, G. C., Ribeiro, F. C., . . . Staniszevski, A. (2019). Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nature medicine*, 25(1), 165 .
- Lu, J., Xiang, G., Liu, M., Mei, W., Xiang, L., & Dong, J. (2015). Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-Null diabetic mice. *Atherosclerosis*, 243(2), 438-448 .
- Lucke-Wold, B., Shawley, S., Ingels, J. S., Stewart, J., & Misra, R. (2016). A critical examination of the use of trained health coaches to decrease the metabolic syndrome for participants of a community-based diabetes prevention and management program. *Journal of healthcare communications*, 1(4) .
- Lurbe, E. (2023). Blood Pressure Disorders in Diabetic Children and Adolescents. In *Blood Pressure Disorders in Diabetes Mellitus* (pp. 21-38): Springer.
- Lv, J., Pan, Y., Li, X., Cheng, D., Ju, H., Tian, J., . . . Zhang, Y. (2015). Study on the distribution and elimination of the new hormone irisin in vivo: new discoveries regarding irisin. *Hormone and Metabolic Research*, 47(08), 591-595 .
- Lyu, J.-x., Guo, D.-d., Song, Y.-c., Zhang, M.-r., Ge, F.-q., Zhao, J., . . . Hang, P.-z. (2024). Circulating Myokines as Novel Biomarkers for Cardiovascular Diseases. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 25(2), 56 .
- Ma, C., Ding, H., Deng, Y., Liu, H., Xiong, X., & Yang, Y. (2021). Irisin: a new code uncover the relationship of skeletal muscle and cardiovascular health during exercise. *Frontiers in physiology*, 37 .
- Madsbad, S., Krarup, T., Regeur, L., Faber, O. K., & Binder, C. (1980). Insulin secretory reserve in insulin dependent patients at time of diagnosis and the first 180 days of insulin treatment. *European Journal of Endocrinology*, 95(3), 359-363 .
- Magliano, D., & Boyko, E. (2021). IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th ed.. Brussels: International Diabetes Federation* .

- Mahgoub, M. O., D'Souza, C., Al Darmaki, R. S., Baniyas, M. M., & Adeghate, E. (2018). An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides*, 104, 15-23 .
- Maliszewska, K., & Kretowski, A. (2021). Brown adipose tissue and its role in insulin and glucose homeostasis. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1530 .
- Manual, A. P. (2007). National Health and Nutrition Examination Survey. *Atlanta, Ga, USA* .
- Martinez, M. I., Camarillo, R. E., & Garduno, G. J. (2018). Irisin a Novel Metabolic Biomarker: Present Knowledge and Future Directions. *International Journal of Endocrinology*, 2018, 7816806 .
- Matthews, D., Hosker, J., Rudenski, A., Naylor, B., Treacher, D., & Turner, R. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419 .
- Mazur-Bialy, A., Bilski, J., Wojcik, D., Brzozowski, B., Surmiak, M., Hubalewska-Mazgaj, M., . . . Mach, T. (2017). Beneficial effect of voluntary exercise on experimental colitis in mice fed a high-fat diet: the role of irisin, adiponectin and proinflammatory biomarkers. *Nutrients*, 9(4), 410 .
- Mazur-Bialy, A., Kozłowska, K., Pocheć, E., Bilski, J., & Brzozowski, T. (2018). Myokine irisin-induced protection against oxidative stress in vitro. Involvement of heme oxygenase-1 and antioxidizing enzymes superoxide dismutase-2 and glutathione peroxidase. *J Physiol Pharmacol*, 69, 117-125 .
- Mazur-Bialy, A. I. (2017). Irisin acts as a regulator of macrophages host defense. *Life Sciences*, 176, 21-25 .
- Mazur-Bialy, A. I., Pocheć, E., & Zarawski, M. (2017). Anti-inflammatory properties of irisin, mediator of physical activity, are connected with TLR4/MyD88 signaling pathway activation. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 701 .
- Montazerifar, F., Karajibani, M., Sedaghat, G., Shourestani, S., Azar Nour, F., & Bolouri, A. (2022). The Relationship between Serum Levels of Irisin with Cardiometabolic Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Nutrition and Food Security*, 7(4), 445-451 .
- Moon, H.-S., Dincer, F., & Mantzoros, C. S. (2013). Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism*, 62(8), 1131-1136 .
- Moonen, M. P., Nascimento, E. B., & van Marken Lichtenbelt, W. D. (2019). Human brown adipose tissue: Underestimated target in metabolic disease? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864(1), 104-112 .
- Mootha, V. K., Lindgren, C. M., Eriksson, K.-F., Subramanian, A., Sihag, S., Lehar, J., . . . Laurila, E. (2003). PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nature genetics*, 34(3), 267-273 .
- Mooy, J. M., Grootenhuys, P. A., de Vries, H., Valkenburg, H. A., Bouter, L. M., Kostense, P. J., & Heine, R. J. (1995). Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetes Care*, 18(9), 1270-1273 .
- Moreno-Navarrete, J. M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., Tinahones, F., . . . Fernández-Real, J. M. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), E769-E778 .
- Moreno, M., Moreno-Navarrete, J. M., Serrano, M., Ortega, F., Delgado, E., Sanchez-Ragnarsson, C., . . . Fernández-Real, J. M. (2015). Circulating irisin levels are positively associated with metabolic risk factors in sedentary subjects. *PloS one*, 10(4), e0124100 .
- Mu, A., Wales, T. E., Zhou, H., Draga-Coletă, S.-V., Gorgulla, C., Blackmore, K. A., . . . Zhang, Q. (2023). Irisin acts through its integrin receptor in a two-step process involving extracellular Hsp90 α . *Molecular Cell*, 83(11), 1903-1920. e1912 .

- Nathan, D., Turgeon, H., & Regan, S. (2007). Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*, 50, 2239-2244 .
- Ndisang, J. F., Vannacci, A., & Rastogi, S. (2017). Insulin resistance, type 1 and type 2 diabetes, and related complications 2017. In (Vol. 2017): Hindawi.
- Neu, A., Bürger-Büsing, J., Danne, T., Dost, A., Holder, M., Holl, R. W., . . . Kordonouri, O. (2019). Diagnosis, therapy and follow-up of diabetes mellitus in children and adolescents. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(S 01), S39-S72 .
- Newton, C. A., & Raskin, P. (2004). Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Archives of internal medicine*, 164(17), 1925-1931 .
- Nigro, E., Scudiero, O., Monaco, M. L., Polito, R., Schettino, P., Grandone, A., . . . Daniele, A. (2017). Adiponectin profile and Irisin expression in Italian obese children: Association with insulin-resistance. *Cytokine*, 94, 8-13 .
- Nittari G, S. S., Gamo Sagaro G, Petrelli F, Grappasonni I. (2021). Epidemiology of Obesity in Children and Adolescents. Retrieved from from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.93604>
- Norheim, F., Langleite, T. M., Hjorth, M., Holen, T., Kielland, A., Stadheim, H. K., . . . Drevon, C. A. (2014). The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS journal*, 281(3), 739-749 .
- Norman, D., Drott, C. J., Carlsson, P.-O., & Espes, D. (2022). Irisin—A Pancreatic Islet Hormone. *Biomedicine*, 10(2), 258 .
- Nuttall, F. Q. (2015). Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutrition today*, 50(3), 117 .
- Ogurtsova, K., Guariguata, L., Barengo, N. C., Ruiz, P. L.-D., Sacre, J. W., Karuranga, S., . . . Magliano, D. J. (2022). IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109118 .
- Organization, W. H. (2020). Road safety .
- Ou-Yang, W.-L., Guo, B., Xu, F., Lin, X., Li, F.-X.-Z., Shan, S.-K., . . . Xu, Q.-S. (2021). The controversial role of irisin in clinical management of coronary heart disease. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 678309 .
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 85 .
- Palacios-González, B., Vadillo-Ortega, F., Polo-Oteyza, E., Sánchez, T., Ancira-Moreno, M., Romero-Hidalgo, S., . . . Antuna-Puente, B. (2015). Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: A direct relation with leptin. *Obesity*, 23(4), 729-732 .
- Palermo, A., Strollo, R., Maddaloni, E., Tuccinardi, D., D'Onofrio, L., Briganti, S. I., . . . Colleluori, G. (2015). Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clinical endocrinology*, 82(4), 615-619 .
- Panati, K., Narala, V. R., Narasimha, V. R., Derangula, M., Tatireddigari, V. R. A., & Yeguvapalli, S. (2018). Expression, purification and biological characterisation of recombinant human irisin (12.5 kDa). *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 16(2), 459-466 .
- Parada-Sánchez, S. G., Macías-Cervantes, M. H., Pérez-Vázquez, V., & Vargas-Ortiz, K. (2022). The Effects of Different Types of Exercise on Circulating Irisin Levels in Healthy Individuals and in People With Overweight, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Physiological Research*, 71(4) .
- Pardo, M. L., Crujeiras, A. B., Amil, M., Agüera, Z., Jiménez Murcia, S., Baños, R., . . . Fagundo, A. B. (2014). Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Journal of Endocrinology*. 2014;(2014): 857270 .
- Pasquel, F. J., & Umpierrez, G. E. (2014). Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*, 37(11), 3124-3131 .

- Pastore, I., Bolla, A. M., Montefusco, L., Lunati, M. E., Rossi, A., Assi, E., . . . Fiorina, P. (2020). The impact of diabetes mellitus on cardiovascular risk onset in children and adolescents. *International journal of molecular sciences*, 21(14), 4928 .
- Patterson, C. C., Dahlquist, G. G., Gyürüs, E., Green, A., Soltész, G., & Group, E. S. (2009). Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *The Lancet*, 373(9680), 2027-2033 .
- Patterson, C. C., Karuranga, S., Salpea, P., Saeedi, P., Dahlquist, G., Soltesz, G., & Ogle, G. D. (2019). Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107842 .
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), 457 .
- Perng, W., Conway, R., Mayer-Davis, E., & Dabelea, D. (2023). Youth-Onset Type 2 Diabetes: The epidemiology of an awakening epidemic. *Diabetes Care*, 46(3), 490-499 .
- Pinkowska, A., Podhorska-Okołów, M., Dzięgiel, P., & Nowińska, K. (2021). The role of irisin in cancer disease. *Cells*, 10 .1479 ,(6)
- Polonsky, K. S., Sturis, J., & Bell, G. I. (1996). Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus-a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *The New England journal of medicine*, 334(12), 777-783 .
- Polyzos, S. A., Anastasilakis, A. D., Efstathiadou, Z. A., Makras, P., Perakakis, N., Kountouras, J., & Mantzoros, C. S. (2018). Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*, 59, 260-274 .
- Powers, A. C., Niswender, K. D., & Evans-Molina, C. (2022). Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. In Joseph Loscalzo, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan Longo, & J. L. Jameson (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (21 ed., Vol. 2, pp. 11266-11302). New York, USA: McGraw Hill LLC.
- Poznyak, A. V., Sadykhov, N. K., Kartuesov, A. G., Borisov, E. E., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V., & Orekhov, A. N. (2022). Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 959285 .
- Qiao, X., Nie, Y., Ma, Y., Chen, Y., Cheng, R., Yin, W., . . . Xu, L. (2016). Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways .*Scientific reports*, 6, 18732 .
- 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 .
- Qiu, S., Cai, X., Sun, Z., Schumann, U., Zügel, M., & Steinacker, J. M. (2015). Chronic exercise training and circulating irisin in adults: a meta-analysis. *Sports medicine*, 45(11), 1577-1588 .
- Rahman, M. S., Hossain, K. S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E. O., Rahman, M. A., . . . Pang, M.-G. (2021). Role of insulin in health and disease: an update. *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6403 .
- Rashid, F. A., Abbas, H. J., Naser, N. A., & Ali, A. (2020). Effect of long-term moderate physical exercise on irisin between normal weight and obese men. *The Scientific World Journal*, 2020 .
- Rasool, R. N., & Khalifa, A. A. (2022). Studying the Role of Irisin, Chemerin and Some Other Hormonal Levels in Obese, Diabetic (type II) and Sub-Fertile Men. *Egyptian Journal of Chemistry* .
- Redon, J., & Martinez, F. (2023). Hypertension and Type 2 Diabetes. In *Blood Pressure Disorders in Diabetes Mellitus* (pp. 39-56 :(Springer.
- Reinehr, T., Karges, B., Meissner, T., Wiegand, S., Stoffel-Wagner, B., Holl, R. W., & Woelfle, J. (2016). Inflammatory markers in obese adolescents with type 2 diabetes and their relationship to hepatokines and adipokines. *The Journal of pediatrics*, 173, 131-135 .

- Reinehr, 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 .
- Rewers, A., Klingensmith, G., Davis, C., Petitti, D. B., Pihoker, C., Rodriguez, B., . . . Dolan, L. M. (2008). Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*, 121(5), e1258-e1266 .
- Reycraft, J. T., Islam, H., Townsend, L. K., Hayward ,G. C., Hazell, T. J., & MacPherson, R. E. (2020). Exercise intensity and recovery on circulating brain-derived neurotrophic factor. *Med. Sci. Sports Exerc*, 52(5), 1210-1217 .
- Rizk, F. H., Elshweikh, S. A., & Abd El-Naby, A. Y. (2015). Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 94(4), 359-362 .
- Roca-Rivada, A., Castelao, C., Senin, L. L., Landrove, M. O., Baltar, J., Crujeiras, A. B., . . . Pardo , M. (2013). FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS one*, 8(4), e60563 .
- Rosenbloom, A. L. (2003). Obesity, insulin resistance, β -cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes. *Diabetes Care*, 26(10) .2956-2954 ,(
- Saito, M., & Okamatsu-Ogura, Y. (2023). Thermogenic Brown Fat in Humans: Implications in Energy Homeostasis, Obesity and Metabolic Disorders. *The World Journal of Men's Health*, 41 .
- Sandri, M., Lin, J., Handschin, C., Yang, W., Arany, Z. P ,.Lecker, S. H., . . . Spiegelman, B. M. (2006). PGC-1 α protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(44), 16260-16265 .
- Schmidt, F. M., Weschenfelder, J., Sander, C., Minkwitz, J., Thormann, J., Chittka, T., . . . Stumvoll, M. (2015). Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PloS one*, 10(3), e0121971 .
- Schulz, T. J., & Tseng, Y.-H. (2013). Brown adipose tissue: development, metabolism and beyond. *Biochemical Journal*, 453(2), 167-178 .
- Schumacher, M. A., Chinnam, N., Ohashi, T., Shah, R. S., & Erickson, H. P. (2013). The Structure of Irisin Reveals a Novel Intersubunit β -Sheet Fibronectin Type III (FNIII) Dimer IMPLICATIONS FOR RECEPTOR ACTIVATION. *Journal of Biological Chemistry*, 288(47), 33738-33744 .
- Seino, S., Shibasaki, T., & Minami, K. (2015). β -Cell biology of insulin secretion. In R. A. DeFronzo, E. Ferrannini, P. Zimmet, & K. G .M. M. Alberti (Eds.), *International textbook of diabetes mellitus* (Vol. 1, pp. 96-107). UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- SEKISUI MEDICAL CO., L. (2017). NORUDIA Isulin. Retrieved from SEKISUI MEDICAL CO., LTD. international@sekisui.com
- Seravalle, G., & Grassi ,G. (2017). Obesity and hypertension. *Pharmacological research*, 122, 1-7 .
- Serbis, A., Giapros, V., Kotanidou, E. P., Galli-Tsinopoulou, A., & Siomou, E. (2021). Diagnosis, treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents .*World Journal of Diabetes*, 12(4), 344 .
- Shah, A. S., & Urbina, E. M. (2017). Vascular and endothelial function in youth with type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reports*, 17(6), 36 .
- Shao, L., Li, H., Chen, J., Song, H., Zhang, Y., Wu, F., . . . Li ,H. (2017). Irisin suppresses the migration, proliferation, and invasion of lung cancer cells via inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *Biochemical and biophysical research communications*, 485(3), 598-605 .
- Shephard, M., & Whiting, M. (1990). (Falsely low estimation of triglycerides in lipemic plasma by the enzymatic triglyceride method with modified Trinder's chromogen. *Clinical chemistry*, 36(2), 325-329 .
- Shields, B., & Colclough, K. (2017). Towards a systematic nationwide screening strategy for MODY. *Diabetologia*, 60(4), 609-612 .

- Shields, B., McDonald, T. J., Ellard, S., Campbell, M., Hyde, C., & Hattersley, A. T. (2012). The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*, 55(5), 1265-1272 .
- Singer, K., & Lumeng, C. N. (2017). The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *The Journal of clinical investigation*, 127(1), 65-73 .
- Singh, G. M., Danaei, G., Farzadfar, F., Stevens, G. A., Woodward, M., Wormser, D., . . . Lewington, S. (2013). The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PloS one*, 8(7), e65174 .
- So, J. H., Huang, C., Ge, M., Cai, G., Zhang, L., Lu, Y., & Mu, Y. (2017). Intense exercise promotes adult hippocampal neurogenesis but not spatial discrimination. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 13 .
- Sobngwi, E., & Gautier, J.-F. (2002). Adult-onset idiopathic type I or ketosis-prone type II diabetes: evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia*, 45(2), 283-285 .
- Sobngwi, E., Mauvais-Jarvis, F., Vexiau, P., Mbanya, J., & Gautier, J. (2002). Diabetes in Africans. Part 2: Ketosis-prone atypical diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism*, 28(1), 5-12 .
- Song, H., Wu, F., Zhang, Y., Zhang, Y., Wang, F., Jiang, M., . . . Yang, L. (2014). Irisin promotes human umbilical vein endothelial cell proliferation through the ERK signaling pathway and partly suppresses high glucose-induced apoptosis. *PloS one*, 9(10), e110273 .
- Sperrin, M., Marshall, A. D., Higgins, V., Renehan, A. G., & Buchan, I. E. (2016). Body mass index relates weight to height differently in women and older adults: serial cross-sectional surveys in England (1992–2011). *(Journal of Public Health*, 38(3), 607-613 .
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754 .
- Stanimirovic, J., Radovanovic, J., Banjac, K., Obradovic, M., Essack, M., Zafirovic, S., . . . Isenovic, E. R. (2022). Role of C-reactive protein in diabetic inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2022 .
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & van Haeften, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, 365(9467), 1333-1346 .
- Styne, D. M. (2016). Diabetes Mellitus. In D. M. Styne (Ed.), *Pediatric Endocrinology: A Clinical Handbook* (1 ed., Vol. 1, pp. 263-304). Switzerland: Springer International Publishing.
- Sun, X. J., Rothenberg, P., Kahn, C. R., Backer, J. M., Araki, E., Wilden, P. A., . . . White, M. F. (1991). Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature*, 352(6330), 73-77 .
- Szablewski, L. (2019). Introductory Chapter: Adipose Tissue. In *Adipose Tissue-An Update*: IntechOpen.
- Tanaka, M., & Itoh, H. (2019). Hypertension as a metabolic disorder and the novel role of the gut. *Current hypertension reports*, 21, 1-10 .
- Tang, H., Yu, R., Liu, S., Huwatibieke, B., Li, Z., & Zhang, W. (2016). (Irisin inhibits hepatic cholesterol synthesis via AMPK-SREBP2 signaling. *EBioMedicine*, 6, 139-148 .
- Tang, L., Tong, Y., Zhang, F., Chen, G., Zhang, Y. C., Jobin, J., & Tong, N. (2019). The association of circulating irisin with metabolic risk factors in Chinese adults: a cross-sectional community-based study. *BMC Endocrine Disorders*, 19(1), 1-6 .
- Thanabalasingham, G., Lumb, A., Murphy, H., Scanlon, P., Buckingham, J., Tesfaye, S., . . . Owen, K. (2022). Diabetes. In Katharine Owen, Helen Turner, & J. Wass (Eds.), *Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes* (4 ed., pp. 878 .(
- Thomas, N., Kapoor, N., Velavan, J., & Vasan, S. K. (2018). *A Practical Guide to Diabetes Mellitus* (8 ed.). New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
- Thorn, S. L., Gollob, M. H., Harper, M.-E., Beanlands, R. S., Dekemp, R. A., & DaSilva, J. N. (2013). Chronic AMPK activity dysregulation produces myocardial insulin resistance in the human Arg302Gln-PRKAG2 glycogen storage disease mouse model. *EJNMMI research*, 3 .9-1 ,(1)

- Tomasello, L., Pitrone, M., Guarnotta, V., Giordano, C., & Pizzolanti, G. (2023). Irisin: A Possible Marker of Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *International journal of molecular sciences*, 24(15), 12082 .
- Tsuchiya, Y., Ando, D., Goto, K., Kiuchi, M., Yamakita, M., & Koyama, K. (2014). High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 233(2), 135-140 .
- Tsuchiya, Y., Ando, D., Takamatsu, K., & Goto, K. (2015). Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*, 64(9), 1042-1050 .
- Tu, W.-J., Qiu, H.-C., Cao, J.-L., Liu, Q., Zeng, X.-W., & Zhao, J.-Z. (2018). Decreased concentration of irisin is associated with poor functional outcome in ischemic stroke. *Neurotherapeutics*, 15(4), 1158-1167 .
- Tuomi, T., Santoro, N., Caprio, S., Cai, M., Weng, J., & Groop, L. (2014). The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *The Lancet*, 383(9922), 1084-1094 .
- Twig, G., Zucker, I., Afek, A., Cukierman-Yaffe, T., Bendor, C. D., Derazne, E., . . . Tzur, D. (2020). Adolescent obesity and early-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 43(7), 1487-1495 .
- Umpierrez, G., Casals, M. M., Gebhart, S. S., Mixon, P. S., Clark, W. S., & Phillips, L. (1995). Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes*, 44(7), 790-795 .
- Varela-Rodríguez, B., Pena-Bello, L., Juiz-Valiña, P., Vidal-Bretal, B., Cordido, F., & Sangiao-Alvarellos, S. (2016). FND5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. *Scientific reports*, 6, 29898 .
- Varela-Rodríguez, B. M., Pena-Bello, L., Juiz-Valiña, P., Vidal-Bretal, B., Cordido, F., & Sangiao-Alvarellos, S. (2016). FND5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. *Scientific reports*, 6(1), 29898 .
- Vasiliades, J. (1976). Reaction of alkaline sodium picrate with creatinine: I. Kinetics and mechanism of formation of the mono-creatinine picric acid complex. *Clinical chemistry*, 22(10), 1664-1671 .
- Vettor, R., Milan, G., Rossato, M., & Federspil, G. (2005). Adipocytokines and insulin resistance. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 22, 3-10 .
- Vicent, D., Ilany, J., Kondo, T., Naruse, K., Fisher, S. J., Kisanuki, Y. Y., . . . Kahn, C. R. (2003). The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 111(9), 1373-1380 .
- Viitasalo, A., Ågren, J., Venäläinen, T., Pihlajamäki, J., Jääskeläinen, J., Korkmaz, A., . . . Lakka, T. (2016). Association of plasma fatty acid composition with plasma irisin levels in normal weight and overweight/obese children. *Pediatric Obesity*, 11(4), 299-305 .
- Viitasalo, A., Atalay, M., Pihlajamäki, J., Jääskeläinen, J., Korkmaz, A., Kaminska, D., . . . Lakka, T. A. (2015). The 148 M allele of the PNPLA3 is associated with plasma irisin levels in a population sample of Caucasian children: the PANIC Study. *Metabolism*, 64(7), 793-796 .
- Virani, S. S., Alonso, A., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., . . . Delling, F. N. (2020). Heart disease and stroke statistics 2020—update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 141(9), e139-e596 .
- Wang, B., Liang, J., Lu, C., Lu, A., & Wang, C. (2024). Exercise Regulates Myokines in Aging-Related Diseases through Muscle-Brain Crosstalk. *Gerontology*, 70(2), 209-193 .
- Wang, S., Hu, S., & Pan, Y. (2024). The emerging roles of irisin in vascular calcification. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1337995 .
- Wang, T., Wang, J., Hu, X., Huang, X.-J., & Chen, G.-X. (2020). Current understanding of glucose transporter 4 expression and functional mechanisms. *World journal of biological chemistry*, 11(3), 76 .
- Wang, X., Bao, W., Liu, J., OuYang, Y.-Y., Wang, D., Rong, S., . . . Yao, P. (2013). Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 36(1), 166-175 .

- Wang, X., Li, N., Zheng, M., Yu, Y., & Zhang, S. (2024). Acetylation and deacetylation of histone in adipocyte differentiation and the potential significance in cancer. *Translational Oncology*, 39, 101815 .
- Waseem, R ., Shamsi, A., Mohammad, T., Hassan, M. I., Kazim, S. N., Chaudhary, A. A., . . . Islam, A. (2022). FNDC5/irisin: physiology and pathophysiology. *Molecules*, 27(3), 1118 .
- Watson, S. L., Weeks, B. K., Weis, L. J., Harding, A. T., Horan, S. A., & Beck, B. R. (2018) . High-intensity resistance and impact training improves bone mineral density and physical function in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis: the LIFTMOR randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(2), 211 .220-
- Weihrauch-Blüher, S., Kromeyer-Hauschild, K., Graf, C., Widhalm, K., Korsten-Reck, U., Jödicke, B., . . . Wabitsch, M. (2018). Current guidelines for obesity prevention in childhood and adolescence. *Obesity facts*, 11(3), 263-276 .
- Weil, P. A. (2023) .(Hormone Action & Signal Transduction. In P. J. Kennelly, K. M. Botham, O. P. McGuinness, O. P. McGuinness, & P. A. Weil (Eds.), *Harper's Illustrated Biochemistry* (32 ed., pp. 508-526). New York, United States: McGraw Hill.
- Wenjin, S. (2023). Effects of aquatic exercise on lipid metabolism, body composition and peripheral blood Irisin level in obese middle school boys. *Chinese school health*, 44(6), 919-924 .
- White, M., & Kahn, C. R. (2021). Insulin action at a molecular level–100 Years of progress. *Molecular Metabolism*, 101304 .
- White, M. F., & Kahn, C. R. (2021). Insulin action at a molecular level–100 years of progress. *Molecular Metabolism*, 52, 101304 .
- WHO. (2011). *Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011. Annex 1, Some of the factors that influence HbA1c and its measurement. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304266/>. Retrieved from*
- WHO. (2016a, 2016). *Global report on diabetes*. Geneva.
- WHO. (2016b). *World Health Organization Global report on diabetes. Geneva, World Health Organization; 2016*. Geneva.
- WHO. (2019a, 2019). *Classification of diabetes mellitus*. Geneva.
- WHO. (2019b). *World Health Organization Classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization; 2019* .
- WHO. (2020). *Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019*. Geneva, World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> .
- Wiecek, M., Szymura, J., Maciejczyk, M., Kantorowicz, M., & Szygula, Z. (2018). Acute anaerobic exercise affects the secretion of asprosin, irisin, and other cytokines—a comparison between sexes. *Frontiers in physiology*, 9, 1782 .
- Wrann, C. D. (2015). FNDC5/Irisin—their role in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain. *Brain plasticity*, 1(1), 55-61 .
- Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., . . . Spiegelman, B. M. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism*, 18(5), 649-659 .
- Wu, F., Song, H., Zhang, Y., Zhang, Y., Mu, Q., Jiang, M., . . . Li, H. (2015). Irisin induces angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in zebrafish embryos in vivo via activation of the ERK signaling pathway. *PloS one*, 10(8), e0134662 .
- Wu, H., Patterson, C. C., Zhang, X., Ghani, R. B. A., Magliano, D. J., Boyko, E. J . . . , Luk, A. O. (2022). Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes research and clinical practice*, 185, 109785 .

- Xiong, X.-Q., Chen, D., Sun, H.-J., Ding, L., Wang, J.-J., Chen, Q., . . . Zhang, F. (2015). FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1852(9), 1867-1875 .
- Xu, B. (2013). BDNF (I) rising from exercise .*Cell metabolism*, 18(5), 612-614 .
- Xu, H., & Verre, M. C. (2018). Type 2 diabetes mellitus in children. *American family physician*, 98(9), 590-594 .
- Yan, B., Shi, X., Zhang, H., Pan, L., Ma, Z., Liu, S., . . . Li, Z. (2014). Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PloS one*, 9(4), e94235 .
- Yano, N., Zhao, Y. T., & Zhao, T. C. (2021). The physiological role of irisin in the regulation of muscle glucose homeostasis. *Endocrines*, 2(3), 266-283 .
- Yin, C., Hu, W., Wang, M., Lv ,W., Jia, T., & Xiao, Y. (2020). Irisin as a mediator between obesity and vascular inflammation in Chinese children and adolescents. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(2), 320-329 .
- Yoon, K.-H., Lee, J.-H., Kim, J.-W., Cho, J. H., Choi ,Y.-H., Ko, S.-H., . . . Son, H.-Y. (2006). Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *The Lancet*, 368(9548), 1681-1688 .
- Yuksel, M. A., Oncul, M., Tuten, A., Imamoglu, M., Acikgoz, A. S., Kucur, M., & Madazli, R. (2014). Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 104(1), 171-175 .
- Zeitler, P., Arslanian, S., Fu, J., Pinhas-Hamiel, O., Reinehr, T., Tandon, N., . . . Maahs, D. M. (2018). ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatric diabetes*, 19, 28-46 .
- Zeitler, P., Fu, J., Tandon, N., Nadeau, K., Urakami, T., Barrett, T., & Maahs, D. (2014). Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric diabetes*, 15(S20), 26-46 .
- Zeitler, P., Haqq, A., Rosenbloom, A., & Glaser, N. (2011). Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *The Journal of pediatrics*, 158(1), 9-14. e12 .
- Zhang, C., Ding, Z., Lv ,G., Li, J., Zhou, P., & Zhang, J. (2016). Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. In.
- Zhang, H.-J., Zhang, X.-F., Ma, Z.-M., Pan, L.-L., Chen, Z., Han, H.-W., . . . Li, X.-J. (2013). Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *Journal of hepatology*, 59(3), 557-562 .
- Zhang, J., Gao, Y., & Yan, J. (2024). Roles of Myokines and Muscle-Derived Extracellular Vesicles in Musculoskeletal Deterioration under Disuse Conditions. *Metabolites*, 14(2), 88 .
- Zhang, M., Chen, P., Chen, S., Sun, Q., Zeng, Q., Chen, J., . . . Wang, J. (2014). The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications: a preliminary study .*Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18(11), 1567-1572 .
- Zhang, T., Zhang, H., 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 .
- Zhang, Y., Li, R., Meng, Y., Li, S., Donelan, W., Zhao, Y., . . . Cui, T. (2014). Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, 63(2), 514-525 .
- Zhang, Y., Xie, C., Wang, H., Foss, R. M., Clare, M., George, E. V., . . . Ding, Y. (2016). Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 311(2), E530-E541 .
- Zhang, Z.-p., Zhang, X.-f., Li, H., Liu, T.-j., Zhao, Q.-p., Huang, L.-h., . . . Hao, D.-j. (2018). Serum irisin associates with breast cancer to spinal metastasis. *Medicine*, 97(17) .(
- Zhao, J., Qiao, L., Dong, J., & Wu, R. (2022). Antioxidant effects of irisin in liver diseases: mechanistic insights. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022 .

- Zhao, R. (2022). Irisin at the crossroads of inter-organ communications: Challenge and implications. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 989135 .
- Zhu, D., Wang, H., Zhang, J., Zhang, X., Xin, C., Zhang, F., . . . Yan, W. (2015). Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 87, 138-147 .
- 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 .
- Zimmet, P., Alberti, K., & Shaw ,J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 414(6865), 782 .
- 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), 3570 .
- Zybek-Kocik, A., Sawicka-Gutaj, N., Wrotkowska, E., Sowiński, J., & Ruchała, M. (2016). Time-dependent irisin concentration changes in patients affected by overt hypothyroidism. *Endokrynologia Polska*, 67(5), 476-480 .
- بركات, ي. (a2019). تنظيم سكر الدم بين السواء والاضطراب الهرموني. In ي. بركات, ر. أبوسمره, د. الصوفي, ن. ا. كشكة, & ر. ديب (Eds.), الكيمياء الحيوية للتواصل الخلوي والتأقلم والتكامل وارتباطاتها السريرية (pp. 215-238). دمشق، سورية: المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق.
- بركات, ي. (b2019). مواد الإشعار: المصادر والوظائف والتصنيف (ed. Vol. 1 1). دمشق، سوريا: المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق.

الملاحق

الملحق (1): الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث

(دراسة مستوى الإيريسن وارتباطه بالقياسات البشرية (الأنثروبومترية) والبدانة والحالة الالتهابية

والاستقلابية عند عينة من الأطفال واليافعين السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري)

أنا الطيبة ردينة علي جيبلي، طالبة الدراسات العليا (الدكتوراه) في اختصاص الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية- في كلية الطب البشري- جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى تحري تبدلات مستويات الإيريسن عند عينة من الأطفال واليافعين السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري، ودراسة علاقة هذه المستويات مع عوامل اختطار أخرى كالبدانة والالتهاب والاضطرابات الاستقلابية.

ويتضمن هذا البحث الحصول على عينة دم من المشارك وجمع معلومات حول العمر والجنس والطول والوزن ومنسب كتلة الجسم BMI ومحيط الخصر والورك والنسبة بينهما، وضغط الدم الانقباضي والانقباضي؛ والقياسات المخبرية [الكرياتينين والألبومين وCPK وسكر الدم في حالة الصيام والخضاب السكري والأنسولين ومقاومة الأنسولين (-HOMA IR) وبروفيل شحميات الدم (الكوليسترول الكلي وثلاثيات أسيل الغليسيرول وكوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة HDL-C وكوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة) والبروتين الارتكاسي C أو CRP والإيريسن].

إن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضه لملء استبانة خاصة بالبحث، علماً أن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالته الصحية، وأؤكد أنها ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطاؤهم أرقاماً دون ذكر أسماء).

وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

أحيطكم علماً بأنه لا توجد أية مخاطر غير اعتيادية يمكن أن تنجم عن مشاركة طفلكم في هذه الدراسة وأن مشاركته ربما تسهم في المستقبل في تحسين إمكانية تشخيص الحالة التي يعاني منها وتحسين رعايته الصحية.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض/الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفضه المشاركة ليس له أية تبعات، ولن يؤثر على حقه في الرعاية الطبية اللازمة، وعليه فالمشاركة ليست إلزامية ولكم الحرية

الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولكم حق الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

الموافقة في المشاركة:

لقد اطلعت على الموافقة المستنيرة وأدركت محتواها وأوافق طوعاً على مشاركة طفلي في هذا البحث وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة عليه، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للمشارك

/ / التاريخ

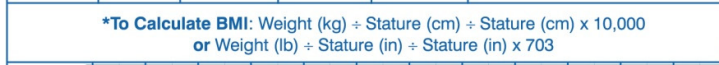
التوقيع

ملاحظة: بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

2 to 20 years: Boys

NAME _____

RECORD # _____



SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000). <http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

2 to 20 years: Girls

NAME _____

RECORD #

[illegible]

Published May 30, 2000 (modified 10/16/00).
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

الملحق (3): استبانة المعلومات

عنوان البحث: دراسة مستوى الإبريسن وارتباطه بالقياسات البشرية والبدانة والحالة الالتهابية والاستقلابية عند عينة من الأطفال والمراهقين السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري

الملحق (2): استبانة المرضى

رقم المريض الجنس العمر

الهاتف: الوزن (كغ): الطول (م): BMI (كغ/م²):

محيط الخصر (سم): محيط الورك (سم): نسبة الخصر إلى الورك:

الضغط الشرياني: الانقباضي (مم زئبقي) الانبساطي (مم زئبقي)

الداء السكري: المدة (سنة): المعالجة:

اختلاطات الداء السكري أو أية تشوهات أو أمراض مرافقة

الوصف:

القصة الدوائية:

الفحوص المخبرية: البومين (غ/دل): كرياتينين (مغ/دل): CPK:

غلوكوز صائم (مغ/دل): HBA1c الأنسولين:

الإبريسين: CRP (مغ/مل):

الشحميات (مغ/دل): كولسترول: TAG HDL-C LDL-C

الفحوص والملاحظات الأخرى:

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري



دراسة مستوى الإيريسين وارتباطه بالقياسات البشرية (الأنثروبومترية) والبدانة والحالة الالتهابية والاستقلابية عند عينة من الأطفال والبالغين السوريين البدنيين والمصابين 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 الإبراهيم

المخلص

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

الهدف: مقارنة مستويات الإيريسين بين الأصحاء وكل من البدنيين والمصابين بالنمط الثاني من الداء السكري من الأطفال والبالغين 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 الاختلالات التي تعد سبباً مهماً للوفيات.

القسم العملي

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

القياسات الأنثروبومترية والسريرية: منسوب كتلة الجسم BMI (كغ/م²)، ضغط الدم (مم زئبقي).

القياسات المخبرية: الكرياتينين، الألبومين، CPK، CRP، الجلوكوز، الخصاب السكري، الأنسولين، الإريسين، وبروتين الشحميات [TAG, TC, HDL-C].

حساب المتنبئات الأخرى: شدة مقاومة الأنسولين HOMA-IR، والكلسترول خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة non-HDL-C وحساب قيمة LDL-C معادلة فريدولد.

التحليل الإحصائي

تم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS الإصدار 22: اختبار الأنوفا واختبار T لمقارنة المتوسطات واختبار فيروني واختبار ارتباط بيرسون والتحرف اللوجستي الإيمادي الثاني (نسبة الأرجحية) ROC والمساحة تحت المنحنى AUC.

القسم العملي

الهدف: تقصي التباينات المحتملة لمستويات الإريسين بين الأصحاء وكل من البدنيين والمصابين بالنمط الثاني من الداء السكري من الأطفال والبالغين السوريين ودراسة ارتباطها بالقياسات البشرية والسريرية وواسمات الحالة الاستقلابية والالتهابية.

مجموعات الدراسة: ضمت الدراسة 84 مشاركاً من الأطفال والبالغين بعمر من 10 إلى 18 سنة

1- الشواهد: 28 من الأطفال والبالغين الأصحاء ظاهرياً

2- البدنيين: 28 من الأطفال والبالغين البدنيين ممن كانت قيمة BMI عندهم أكبر من 30 كغ/م² وفقاً لمعايير منظمة الصحة العالمية.

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

معايير الاستبعاد

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

جمع المعطيات وقياس المتغيرات

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

القسم النظري

الداء السكري: هو مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية الناتجة عن فرط سكر الدم في غياب المعالجة بسبب عيوب في إفراز الأنسولين و/أو عمله (مقاومة الأنسولين) (1،2)، وبعد 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 كتمتد 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 السيوكينات الالتهابية عند البدنيين وعند الأطفال والبالغين الذين لديهم T2MD (5) لذلك ركزت البحوث على الواسمات الالتهابية الجائلة في الدوران والتي تسهم في استتباب الحالة الاستقلابية والالتهابية في الجسم (6)، وأحدثها الإريسين (7) وهو هرمون جديد اكتشفه فريق بوستروم في العام 2012 (8)، ويتم إفرازه من النسيج العضلي والشحمي ويلعب دوراً محتملاً في تنظيم استمرار النسيج الدهني الأبيض، وزيادة استهلاك الطاقة واستخدام الجلوكوز وتحسين حالة مقاومة الأنسولين من خلال زيادة حساسية مستقبلات الأنسولين في العضلات ويحسن فيقث الجلوكوز وينظم استقلابه. وكل هذا يسوثر إيجاباً في علاج الاضطرابات الاستقلابية المرتبطة بالبدانة ومقاومة الأنسولين T2DM (9-10).

النتائج والمناقشة

ارتفعت قيم الإريسين عند البدنيين مقارنة بالأصحاء ولكن لم يرتبط مع مناسب البدانة والواسمات الاستقلابية والالتهابية في مجموعة البدانة بشكل يعد به إحصائياً رغم الأهمية التنبؤية لارتفاعه في مجموعة البدانة. بالمقابل انخفضت قيمة عند المصابين بـ T2MD وأظهر الإريسين قدرة على التنبؤ السليبي بهذا المرض بينما أظهر كل من الأنسولين و HOMA قدرة إيجابية على التنبؤ بهذا المرض. يظهر الشكل المجاور منحنى خاصة تشغيل المستقبل ROC والمساحة تحت المنحنى والقيمة الفصيل للإريسين كواسم تنبؤي إيجابي للبدانة وواسم تنبؤي سلبى لـ T2DM وكل من الأنسولين و HOMA كواسم تنبؤي إيجابي لـ T2DM على التوالي.

يمكن أن يسهم الإريسين ومقاومته في الآلية الأمراض للبدانة ومقاومة الأنسولين مما يوجب لحدوث T2DM وربما يؤدي دوراً وقائياً ويكون منبأ إيجابياً للبدانة وسلبياً للداء السكري، ويمكن أن تقيد معيارته كواسم حيوي مهم وعامل تنبؤي وهدف علاجي في حالات البدانة و T2DM، ولذا يصبح ضروريا 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 Localio, Anthony Fanci, Dennis Kasper
- 2-Crandall, J. P., & Shamon, H. (2020). Diabetes mellitus. In L. Goldman & A. I. Schafer (Eds.), *Goldman-Cecil Medicine* (26 ed., Vol. 1, pp. 1490-1510). Philadelphia, USA: Elsevier.
- 3-Zorena, K., Jachimowicz-Duda, O., Slezak, 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., Carmelien, 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-Reincke, T., & Roth, G. I. (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:10.1155/2016/3694957.
- 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-Bostrom, 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 remodeled 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 hyperlipidemia 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.

Syrian Arab Republic
Damascus university
Faculty of Medicine
*Department of Laboratory
Medicine*



**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**

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the
degree of Ph.D. in Medical Biochemistry and Molecular Biology**

By
Rodina Jbili
MD; Higher Studies in Laboratory Medicine

Supervisors

Dr. Youssef Barakat
Assoc. Prof., Medical Biochemistry
Faculty of Medicine
Damascus University

Dr. Assad Y. Alebrahim
Assoc. Prof., Department of Pediatrics
Faculty of Medicine
Damascus University

2024