

## بررسی نشانگرهای زیستی آیریسین و آدروپین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و ارتباط آن با عوامل خطر

علی مولی کوام المیاح<sup>۱</sup>، حامد جدوع عباس<sup>۲</sup>، رضا افریشم<sup>۳</sup>، ناهید عین‌الهی<sup>۴\*</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** دیابت یک اختلال متابولیک است که با افزایش سطح گلوکز خون، ناشی از اختلال در عملکرد انسولین، ترشح انسولین یا هر دو مشخص می‌شود که باعث اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و لیپیدها می‌شود. هیپرگلیسمی مزمن با آسیب طولانی مدت، اختلال عملکرد و نارسایی اندام‌های مختلف همراه است. آدروپین و آیریسین پروتئین‌هایی هستند که به تازگی توصیف شده‌اند و ممکن است جزء ضروری در مسیرهای پاتوفیزیولوژیک دیابت باشند. مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی نشانگرهای بیوشیمیایی آیریسین و آدروپین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و ارتباط آن‌ها با عوامل خطر طراحی شد.

**روش بررسی:** مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی مورد شاهدهی بود که شامل ۹۰ بیمار دیابتی نوع ۲ و ۹۰ فرد سالم بود که از نظر سن و جنس با هم همسان بودند. قند خون ناشتا (FBS)، HbA<sup>1c</sup>، انسولین سرم، کلسترول تام (TC)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)، تری‌گلیسرید (TG)، آیریسین و آدروپین در آزمایشگاه بیوشیمی بیمارستان آموزشی AL-Faihaa با روش‌های استاندارد اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** سطح سرمی آیریسین (۸/۱۵۲±۱/۶۲ ng/ml) در مقابل (۱۴/۰۶±۳/۹۱۶ pg/ml) و آدروپین (۲۵/۳۹±۸/۸۹۷ pg/ml) در مقابل (۵۹/۴۳±۸/۷۶۸) به ترتیب در گروه بیمار به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود (P<۰/۰۰۱). در گروه بیماران، سطح آدروپین سرم با سن همبستگی مثبت (r=۰/۲۳۶، P=۰/۰۲۵) و با BMI همبستگی منفی (r=-۰/۲۰۹، P=۰/۰۴۸) و معنی‌دار داشت. در حالی که سطح سرمی آیریسین با TG همبستگی معنی‌دار و منفی داشت (r=-۰/۲۴۸، P=۰/۰۱۸). میزان سطح زیر منحنی (AUC) برای آیریسین (۰/۹۳۷) (۹۵٪ CI=۰/۹۰۶-۰/۹۶۹) بود که در کات آف ۹/۷۱۵ دارای حساسیت ۹۱/۱٪ و اختصاصیت ۸۰/۰٪ نشان داد (P<۰/۰۰۰۱). علاوه بر این، میزان AUC برای آدروپین (۰/۹۹۱) (۹۵٪ CI=۰/۹۸۰-۱/۰۰۰) بود که این بیومارکر در کات آف ۳۷/۹۴۵ حساسیت ۱۰۰/۰٪ و اختصاصیت ۹۱/۱٪ نشان داد (P<۰/۰۰۰۱).

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های ما نشان داد که سطح سرمی آیریسین و آدروپین در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل کمتر بود. احتمالاً، کاهش آدروپین و آیریسین ممکن است به عنوان یک نشانگر زیستی برای پیش‌بینی خطر T<sup>2</sup>DM استفاده گردد که نیاز به مطالعات بیشتری در این خصوص دارد.

**واژه‌های کلیدی:** دیابت نوع ۲، آیریسین، آدروپین، مقاومت به انسولین

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۵/۲۵

پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۷/۳

\* نویسنده مسئول:

ناهید عین‌الهی:

دانشکده علوم پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Email:

einolahh@tums.ac.ir

۱ کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ دکتری بیوشیمی بالینی، بیمارستان عمومی الفیها، بصره، عراق

۳ استادیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴ استاد گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

## مقدمه

دیابت نوع ۲ (T<sup>2</sup>DM) یک نگرانی بهداشت جهانی با بار مالی و اجتماعی بالا بر سیستم مراقبت‌های بهداشتی است. طبق گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF)، دیابت نوع دوم بیش از ۱۰ درصد از جمعیت بزرگسال را در بر می‌گیرد و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به ۵۷۸ میلیون نفر و تا سال ۲۰۴۵ به ۷۸۳٫۲ میلیون نفر افزایش یابد (۱). اکثر بیماران مبتلا به دیابت، دیابت نوع ۲ دارند. دیابت به یک بیماری مزمن جدی و شایع تبدیل شده است که سلامت انسان را به طور جدی تهدید می‌کند و در عین حال منجر به عوارض پرهزینه‌ای می‌شود که می‌تواند ناتوان‌کننده و حتی تهدیدکننده‌ی زندگی باشد (۲). T<sup>2</sup>DM با مقاومت به انسولین و اختلال در عملکرد سلول‌های  $\beta$  مشخص می‌شود. مقاومت به انسولین یکی از دلایل القای دیابت است و اختلال عملکرد سلول‌های  $\beta$  نقش مهم‌تری در T<sup>2</sup>DM دارد (۲). اگرچه مکانیسم‌های اساسی پیشرفت دیابت کاملاً درک نشده است، پیشنهاد شده است که برخی مولکول‌های ترشح شده از بافت‌های مختلف (مانند هپاتوکین‌ها، میوکین‌ها، آدیپوکین‌ها و...) می‌تواند در پاتوژنز این فرآیند دخیل باشد (۳).

آیریسین یک پروتئین عضلانی است که می‌تواند بر روی بافت چربی سفید اثر کرده و تبدیل آن به بافت چربی قهوه‌ای را القا کند. این فاکتور اولین بار در سال ۲۰۱۲ توسط Boström و همکاران کشف شد (۴). این ماده پس از تجزیه دومین خارج سلولی فیبرونکتین نوع III حاوی پروتئین ۵ (5FNDC5) توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک تشکیل می‌شود که می‌تواند هموستاز چاقی و گلوکز را بهبود بخشد و انتظار می‌رود به عنوان یک مولکول پروتئینی برای درمان بیماری‌های متابولیک انسانی استفاده شود (۵). گزارش شده است که آیریسین ارتباط نزدیکی با بیماری‌های متابولیک مانند چاقی و T<sup>2</sup>DM دارد. نشان داده شده است که سطح آیریسین سرم در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بسیار کمتر از افراد سالم است (۶). Boström و همکاران به این نتیجه رسیدند که افزایش سطح آیریسین در گردش در موش‌ها می‌تواند به طور مؤثری مصرف انرژی را افزایش دهد، وزن بدن را کاهش دهد و مقاومت به انسولین ناشی از رژیم غذایی را بهبود بخشد (۴). در افراد انسانی، همچنین نشان داده شده است که افزایش سطح آیریسین در گردش با خطر کمتر مقاومت به انسولین در بزرگسالان چاق مرتبط است (۷ و ۸). با این حال، یک مطالعه متاآنالیز ۱۵ مقاله را در بزرگسالان غیر دیابتی بررسی کرد و نشان داد که آیریسین در گردش با حساسیت به انسولین ارتباط معکوس دارد (۹).

از سویی دیگر، اهمیت بالینی سطوح آروپین در جمعیت‌های مختلف

بیماران بحث برانگیز است. آروپین یک پپتید چند منظوره است که عمدتاً توسط کبد و مغز ترشح می‌شود و هموستاز متابولیک قلب، عروق، کلیه و عضلات اسکلتی را در ارتباط با وضعیت تغذیه تعدیل می‌کند (۱۰). از طریق یک مسیر سیگنالینگ شامل گیرنده پروتئین جفت شده ۱۹ (GPR19) پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) ایزوآنزیم- پپروات دهیدروژناز لیپوآمید کیناز ۴ (PDK4)، آروپین بیان PDK-4 را کاهش می‌دهد و در نتیجه بر متابولیسم سلول‌های قلبی تأثیر دارد (۱۱). گزارش شده است که آروپین ممکن است گیرنده‌ی ناقل گلوکز ۴ را از طریق فسفوریلاسیون Akt فعال کرده و متابولیسم گلوکز را بهبود بخشد (۱۲). شواهد قوی در رابطه با این واقعیت وجود دارد که آروپین می‌تواند با سرکوب تولید چندین سایتوکین پیش التهابی (فاکتور نکروز توموری آلفا، پروتئین واکنشی C و اینترلوکین-۶)، التهاب را مهار کند، عملکرد قلب و جریان خون کرونر را بهبود بخشد. همچنین، سطح تری‌گلیسرید سرم، کلسترول تام و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم و افزایش سطح کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) را کاهش دهد (۱۶-۱۳). مطالعه‌ی دیگری گزارش داده است که افزایش سطح سرمی آروپین با خطر کم آترواسکلروز کاروتید در بیماران T<sup>2</sup>DM مرتبط است (۱۷).

از آنجایی که مکانیسم‌های پیشرفت دیابت کاملاً درک نشده است و ممکن است که برخی مولکول‌های ترشح شده از بافت‌های مختلف در پاتوژنز این فرآیند دخیل باشند. از سویی دیگر، با توجه به اهمیت بالینی آیریسین و آروپین در بیماران دیابتی و همچنین ارتباط این دو بیومارکر مهم با سایر فاکتورهای خطر در بیماران دیابتی نسبت به افراد سالم، مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی نشانگرهای بیوشیمیایی آیریسین و آروپین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و ارتباط آن‌ها با عوامل خطر طراحی شد. مطالعات محدودی آیریسین و آروپین را به طور هم‌زمان بررسی کرده و همبستگی این دو بیومارکر مهم را در بیماران دیابتی ارزیابی کرده‌اند.

## روش بررسی

مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود که در آن ۱۸۰ شرکت‌کننده به طور تصادفی انتخاب شدند. افراد آزمودنی شامل دو گروه بودند: ۹۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل و ۹۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که محدوده سنی آن‌ها بین ۶۵-۴۰ سال بود. انتخاب بیماران بر اساس معیارهای WHO بود که بر اساس آن بیماران دیابتی مراجعه‌کننده به مرکز دیابت AL-Faihaa، بیمارستان آموزشی

سر می (با حساسیت  $0.5$  و  $10\%$  و  $\text{Intra-assay CV} < 12$  و  $\text{Inter-assay CV} < 10$ ) با استفاده از روش الایزا و طبق دستورالعمل کیت (Sun long Biotech Co., Ltd, China) سنجش نمودند.

برای تجزیه و تحلیل داده‌های پژوهش از SPSS استفاده شد و یافته‌ها به صورت میانگین، انحراف معیار و درصد ارائه شد. برای مقایسه‌ی دو گروه مختلف از آزمون تی مستقل استفاده شد. در مقایسه داده‌های طبقه‌بندی شده، از آزمون کای دو استفاده شد. برای تعیین ضریب همبستگی بین آیریسین، آدروپین، با سایر متغیرها در جامعه‌ی مورد مطالعه از همبستگی پیرسون استفاده شد. آنالیز ROC نیز جهت تعیین مقدار کات آف آیریسین و آدروپین برای تشخیص بیماران دیابتی نوع ۲ از گروه کنترل انجام شد. مقدار P کمتر از  $0.05$  به عنوان کم‌ترین حد برای معناداری استفاده شد.

## یافته‌ها

میانگین سنی افراد در گروه بیمار  $52.08 \pm 7.01$  و در گروه کنترل  $50.94 \pm 7.99$  بود. همچنین، میانگین BMI افراد در گروه بیمار  $24.76 \pm 1.24$  بود در حالی که در گروه کنترل  $24.52 \pm 0.81$  بود. اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن و BMI وجود نداشت (به ترتیب  $0.147$  و  $0.114$ ). جدول ۱ میانگین پروفایل لیپیدی در گروه‌های بیماران دیابتی و کنترل را نشان می‌دهد.

جدول ۱: میانگین پروفایل لیپیدی در گروه‌های بیماران دیابتی و کنترل

متغیر	بیماران		P value	
	کنترل	۹۰ = N		
کلسترول تام سرم (mg/dl)	محدوده سنجش	۱۲۱-۱۹۹	۱۴۹-۲۵۵	$< 0.001$
	میانگین $\pm$ SD	$169.8 \pm 19.65$	$209 \pm 28.4$	
تری گلیسرید سرم (mg/dl)	محدوده سنجش	۶۰-۱۵۸	۱۴۰-۳۸۰	$< 0.001$
	میانگین $\pm$ SD	$115.6 \pm 26.40$	$206.2 \pm 50.68$	
سرم HDL-C (mg/dl)	محدوده سنجش	۳۲-۵۹	۲۰-۵۲	$< 0.001$
	میانگین $\pm$ SD	$42.61 \pm 6.132$	$38.01 \pm 6.758$	
سرم LDL-C (mg/dl)	محدوده سنجش	۴۷-۱۱۰	۵۲-۱۳۸	$0.166$
	میانگین $\pm$ SD	$83.48 \pm 14.69$	$90.47 \pm 24.42$	

AL-Faihaa، بصره، عراق وارد مطالعه شدند. ضمناً از تمامی افراد مورد مطالعه رضایت‌نامه کتبی پیش از ورود به مطالعه اخذ شد. افرادی که دارای معیارهای زیر بودند از مطالعه خارج شدند:

افرادی که سن آن‌ها زیر ۴۰ سال و بالاتر از ۶۵ سال بود، افراد با دیابت نوع یک، چاقی، زنان باردار، بیماران مبتلا به سایر بیماری‌های مزمن، بیمارانی که از درمان‌های دیابت یا درمان‌های جایگزین هورمونی یا استروئید درمانی استفاده کرده بودند و همچنین بیماران با مکمل‌های غذایی.

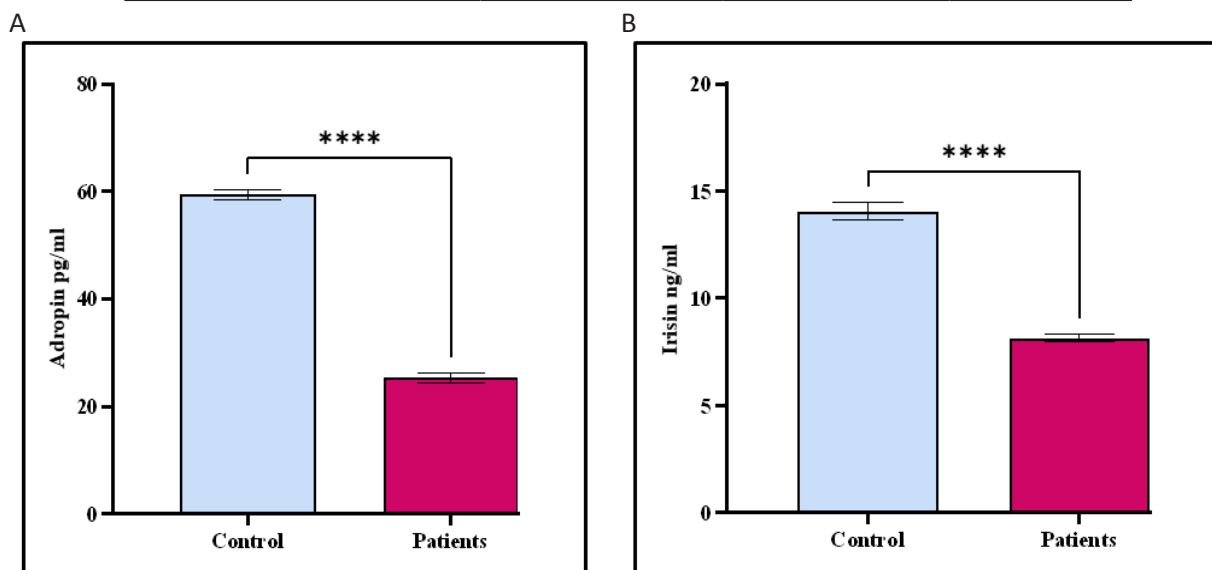
پس از کسب رضایت شرکت‌کنندگان، سپس جمع‌آوری ویژگی‌های دموگرافیک افراد مانند سن، قد، وزن و... انجام شد و میزان حجم توده بدنی (BMI) محاسبه شد. در نهایت، بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، حدود ۱۰ میلی‌لیتر خون جمع‌آوری و سرم جدا و تا اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی مطالعه در منفی ۷۰ نگهداری شد. علاوه بر این، حدود ۳ میلی‌لیتر از هر نمونه در یک لوله حاوی EDTA) برای اندازه‌گیری سطح  $\text{HbA}^1\text{c}$  جمع‌آوری شد. سطح  $\text{HbA}^1\text{c}$  با استفاده از سیستم تست هموگلوبین  $\text{D-10 TURBO HbA}^1\text{c}$  تعیین شد.

بعد از جداسازی سرم پارامترهای بیوشیمیایی مربوط به پروفایل لیپیدی (تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL-C، HDL-C)، و قند خون ناشتا توسط دستگاه اتوآنالایزر تمام اتوماتیک سنجش شد. فاکتورهای آیریسین (با حساسیت  $0.5$  و  $10\%$  و  $\text{Intra-assay CV} < 12$  و  $\text{Inter-assay CV} < 10$ )، آدروپین (با حساسیت  $0.1$  و  $10\%$  و  $\text{Intra-assay CV} < 12$  و  $\text{Inter-assay CV} < 10$ ) و همچنین انسولین

همان‌طور که در جدول ۱ ذکر شده است، تری‌گلیسرید ( $P < 0/0001$ )، کلسترول تام ( $P < 0/0001$ ) و LDL-C ( $P = 0/016$ ) به طور معنی‌داری در گروه بیماران دیابتی بیشتر از افراد کنترل بود. در حالی که میزان HDL-C در گروه بیماران دیابتی کمتر از گروه کنترل بود ( $P < 0/0001$ ). علاوه بر این، جدول ۲ میانگین قند خون ناشتا، انسولین،  $HbA^{1c}$ ، آیریسین و آدروپین را در گروه‌های بیماران دیابتی و کنترل نشان می‌دهد.

جدول ۲: میانگین قند خون ناشتا، انسولین،  $HbA^{1c}$ ، آیریسین و آدروپین در گروه‌های بیماران دیابتی و کنترل

متغیر	بیماران		P value
	کنترل ۹۰ = N	۹۰ = N	
<b>قند خون ناشتا mg/dl</b>			
محدوده سنجش	۷۵-۱۰۳	۱۶۰-۳۹۰	$< 0/0001$
میانگین $\pm$ SD	۹۰/۰۴-۶/۷۴۶	۲۲۲/۹-۵۷/۰۵	
<b>A1c هموگلوبین (%)</b>			
محدوده سنجش	۴/۱-۵/۹	۶/۴-۱۸/۷	$< 0/0001$
میانگین $\pm$ SD	۴/۹۴۹ $\pm$ ۰/۳۸	۸/۲۹ $\pm$ ۱/۶۷	
<b>انسولین <math>\mu</math>U/L</b>			
محدوده سنجش	۳/۶۹-۱۵/۱۵	۱۶/۴-۶۰/۴۵	$< 0/0001$
میانگین $\pm$ SD	۷/۹۴۹ $\pm$ ۲/۴۰۵	۳۱/۴۶ $\pm$ ۸/۳۴۶	
<b>آیریسین ng/ml</b>			
محدوده سنجش	۷/۹۱-۲۳/۶۴	۵/۸۸-۱۲/۸۵	$< 0/0001$
میانگین $\pm$ SD	۱۴/۰۶ $\pm$ ۳/۹۱۶	۸/۱۵۴ $\pm$ ۱/۶۴۲	
<b>آدروپین pg/ml</b>			
محدوده سنجش	۳۸/۳۹-۸۱/۰۹	۱۵-۵۷/۶۶	$< 0/0001$
میانگین $\pm$ SD	۵۹/۴۹ $\pm$ ۸/۷۶۸	۲۵/۳۹ $\pm$ ۸/۸۹۷	



شکل ۱: کاهش میزان آدروپین (نمودار A) و آیریسین (نمودار B) در گروه بیماران دیابتی نسبت به گروه افراد سالم

معنی‌داری در میزان آدروپین در گروه بیماران دیابتی ( $25/39 \pm 8/897$  pg/ml) نسبت به گروه کنترل ( $59/43 \pm 8/768$  pg/ml) مشاهده شد ( $P < 0/0001$ ).

نتایج ما نشان داد که میزان قند خون ناشتا، انسولین و  $HbA^{1c}$  در بیماران دیابتی بالاتر از گروه سالم بود ( $P < 0/0001$ ). بر طبق جدول ۲ و شکل ۱، کاهش

جدول ۳ آنالیز همبستگی بین پارامترهای مختلف با آیریسین و آدروپین در

علاوه بر این، میزان آیریسین در بیماران دیابتی ( $1/1642 \pm 8/152$  ng/ml) نسبت

گروه بیماران دیابتی را نشان می دهد.

به گروه کنترل ( $3/916 \pm 14/06$  ng/ml) کاهش معنی داری داشت ( $P < 0/0001$ ).

جدول ۳: آنالیز همبستگی بین پارامترهای مختلف با آیریسین و آدروپین در گروه بیماران دیابتی

متغیر		BMI	قند خون ناشتا	HbA <sup>1</sup> C	انسولین	آیریسین	آدروپین	کلسترول	تری گلیسرید	HDL-C	LDL-C
سن	R	-0/266	-0/048	0/046	-0/166	-0/053	0/236	-0/098	0/269	0/085	-0/120
	P value	0/011	0/653	0/667	0/118	0/617	0/025	0/358	0/010	0/425	0/258
BMI	R	1/000	0/146	0/114	-0/025	0/206	-0/209	0/082	0/333	-0/274	0/199
	P value		0/169	0/283	0/815	0/051	0/048	0/441	0/001	0/009	0/060
قند خون ناشتا	R		1/000	0/074	-0/122	0/248	-0/098	0/122	-0/154	-0/052	0/036
	P value			0/003	0/333	0/969	0/068	0/040	0/796	0/448	0/699
HbA <sup>1</sup> C	R			1/000	0/450	-0/043	0/119	0/005	0/036	-0/106	0/148
	P value				<0/0001	0/685	0/265	0/964	0/736	0/320	0/163
انسولین	R				1/000	-0/146	-0/037	0/215	0/052	-0/163	0/122
	P value					0/442	0/489	0/833	0/648	0/347	0/280
آیریسین	R					1/000	-0/104	0/048	-0/248	-0/096	0/053
	P value						0/329	0/656	0/018	0/369	0/619
آدروپین	R						1/000	-0/103	0/053	-0/005	-0/170
	P value							0/333	0/618	0/959	0/108
کلسترول	R							1/000	0/064	-0/070	0/150
	P value								0/55	0/511	0/158
تری گلیسرید	R								1/000	0/203	-0/040
	P value									0/055	0/711
HDL-C	R									1/000	-0/187
	P value										0/077
LDL-C	R										1/000
	P value										

و منفی داشت ( $r = -0/248, P = 0/018$ ). با این حال، آدروپین و آیریسین با سایر

بر اساس این جدول، در گروه بیماران، سطح آدروپین سرم با سن همبستگی

پارامترها همبستگی معنی داری نداشتند ( $P > 0/05$ ).

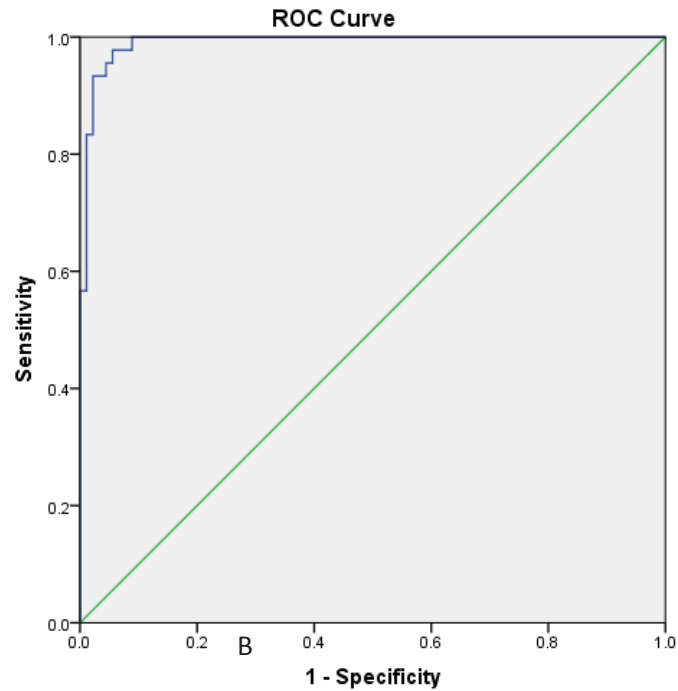
مثبت ( $r = 0/236, P = 0/025$ ) و با BMI همبستگی منفی ( $r = -0/209, P = 0/048$ )

جدول ۴ و شکل ۲ نتایج آنالیز ROC آدروپین و آیریسین را نشان می دهد.

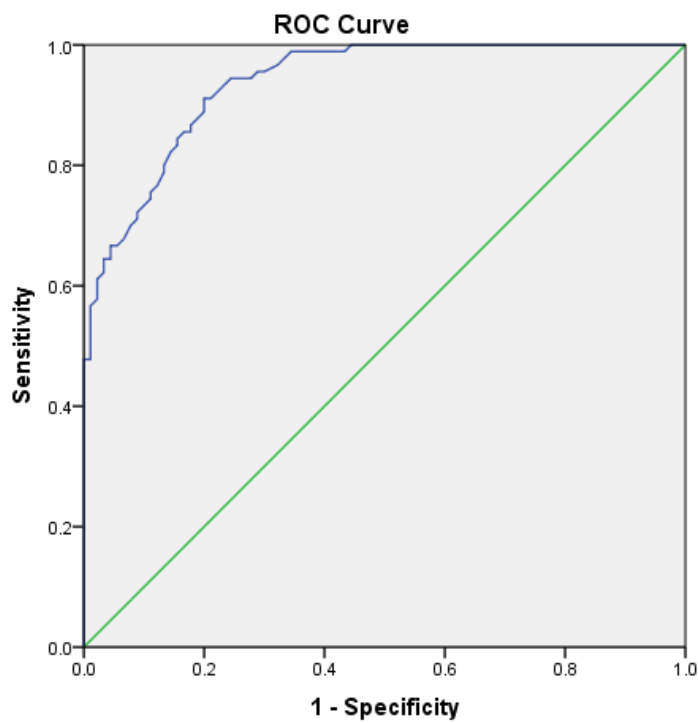
و معنی دار داشت. در حالی که سطح سرمی آیریسین با TG همبستگی معنی دار

جدول ۴: نتایج آنالیز ROC جهت تعیین مقدار کات آف آیریسین و آدروپین برای تشخیص بیماران دیابتی نوع ۲ از گروه کنترل

متغیرها	AUC	خطا استاندارد	۹۵٪ فاصله اطمینان	p-value	کات آف	حساسیت (%)	اختصاصیت (%)
آیریسین	0/937	0/016	0/906-0/969	<0/0001	9/715	91/1	80/0
آدروپین	0/991	0/006	0/980-1/000	<0/0001	37/945	100/0	91/1



A



شکل ۲: نمودار ROC آدروپین (نمودار A) و آپریزین (نمودار B).

آنالیز نمودار ROC نشان داد که میزان AUC برای آپریسین ( $95\% CI = 0.906 - 0.969$ )  $0.937$  بود که در کات آف  $9/715$  دارای حساسیت  $91/1\%$  و اختصاصیت  $80/0\%$  نشان داد ( $P < 0.0001$ ). علاوه بر این، میزان AUC برای آدروپین ( $95\% CI = 0.980 - 1.000$ )  $0.991$  بود که این بیومارکر در کات آف  $37/945$  حساسیت  $100/0\%$  و اختصاصیت  $91/1\%$  نشان داد ( $P < 0.0001$ ).

میزان AUC برای آپریسین ( $95\% CI = 0.906 - 0.969$ )  $0.937$  بود که در کات آف  $9/715$  دارای حساسیت  $91/1\%$  و اختصاصیت  $80/0\%$  نشان داد ( $P < 0.0001$ ). علاوه بر این، میزان AUC برای آدروپین ( $95\% CI = 0.980 - 1.000$ )  $0.991$  بود که این بیومارکر در کات آف  $37/945$  حساسیت  $100/0\%$  و اختصاصیت  $91/1\%$  نشان داد ( $P < 0.0001$ ).

سیگنال‌دهی انسولین PI<sup>3</sup>K/AKT را در هر دو جزایر موش HFD و سلول‌های MIN6 درمان شده با پالمیتیک اسید بهبود می‌بخشد (۲۳). این مطالعات نشان داد که آیریسین نقش مهمی در حفظ سیگنالینگ انسولین ایفا می‌کند.

دیگر نتایج مطالعه‌ی حاضر کاهش معنی‌داری در میزان آدروپین در گروه بیماران دیابتی نسبت به افراد سالم نشان داد. مطالعه‌ی حاضر با سایر تحقیقات انجام شده در این حوزه مشابهت داشت. در یک مطالعه متاآنالیز انجام شده در سال ۲۰۲۳ نشان داده شد که میزان آدروپین سرمی در بیماران دیابتی نوع ۲ نسبت به افراد سالم کمتر بود (۳). همچنین، در حمایت از یافته‌های ما، شواهدی از مدل‌های حیوانی، کاهش آنزیم‌های تنظیم‌کننده‌ی گلوکونوژنیک کبدی، سطح گلوکز خون HOMA-IR و افزایش قابل توجه سطح انسولین سرم و شاخص حساسیت به انسولین را به دنبال درمان با آدروپین نشان دادند (۲۶-۲۴). مکانیسم‌های احتمالی برای این اثرات وجود دارد که می‌توان در این بخش بیان کرد. آدروپین انعطاف‌پذیری هموستاز متابولیک را از طریق هر دو مسیر اکسیداتیو و غیر اکسیداتیو و کاهش جذب اسید چرب ماهیچه‌های اسکلتی از طریق بیان ترانسلوکاز اسید چرب سارکولمال بهبود می‌بخشد (۲۸-۱۸). در نتیجه، آدروپین حساسیت به انسولین را بهتر کرده، استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری را سرکوب می‌کند، و از طریق فعال‌سازی فسفوریلاسیون Akt، سیگنال‌دهی رونویسی 3 (STAT<sup>3</sup>)، گیرنده‌ی ناقل گلوکز ۴، و پروتئین کیناز تیروزینی JAK2، شرایط متابولیسم بدن را بهتر می‌کند (۳۰ و ۲۹). همچنین، به دلیل استرس اکسیداتیو ناشی از T<sup>2</sup>DM و اختلال عملکرد میتوکندری، بیان بیش از حد ژن‌های پیش‌تهابی و تولید بیش از حد سیتوکین‌های التهابی ایجاد می‌شود که می‌تواند یک تغییر ناسازگار در هموستاز انرژی باعث شده و سطوح پایین آدروپین را ایجاد کند (۳۱). دیگر نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سطح آدروپین سرم با سن همبستگی مثبت و با BMI همبستگی منفی و معنی‌دار داشت. در حالی که سطح سرمی آیریسین با TG همبستگی معنی‌دار و منفی داشت. با این حال، آدروپین و آیریسین با سایر پارامترها همبستگی معنی‌داری نداشتند. مشابه با نتایج مطالعه‌ی حاضر، همبستگی منفی و معنی‌داری بین BMI و سطح آدروپین مشاهده شده است (۳۳ و ۳۲). از سویی دیگر، در یک مطالعه نشان داده شد که تفاوت معنی‌داری در آیریسین سرم بین بیماران میانسال مبتلا به دیابت نوع ۲ تازه تشخیص داده شده و گروه کنترل که تست تحمل گلوکز نرمال داشتند، وجود نداشت. با این حال، آیریسین در گردش خون با هموگلوبین A<sup>1c</sup> به طور مثبت و معنی‌داری در

آیریسین یک فاکتور عضلانی است که می‌تواند بر روی بافت چربی سفید اثر کرده و تبدیل آن به بافت چربی قهوه‌ای را القا کند (۴) و می‌تواند بر هموستاز گلوکز اثر گذاشته و آن را بهبود بخشد (۵). از سویی دیگر، آدروپین تنظیم متابولیک گلوکونوژنز، تولید کتون و اکسیداسیون لیپید را در میوکارد، کبد و عضله اسکلتی اعمال می‌کند و می‌تواند بر متابولیسم بدن اثر داشته باشد (۱۹ و ۱۸). با توجه به اهمیت آیریسین و آدروپین در متابولیسم بدن، در مطالعه‌ی حاضر میزان آیریسین و آدروپین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و ارتباط آن‌ها با عوامل خطر ارزیابی شد. بر اساس انتظار نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که قند خون ناشتا، انسولین، HbA<sup>1c</sup>، تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL-C به طور معنی‌داری در گروه بیماران دیابتی بیشتر از افراد کنترل بود. در حالی که میزان HDL-C در گروه بیماران دیابتی کمتر از گروه کنترل بود. از سویی دیگر، نتایج ما کاهش معنی‌داری در میزان آیریسین در گروه بیماران دیابتی نسبت به افراد سالم نشان داد. نتایج مطالعه‌ی حاضر با آنچه در گذشته بررسی شده است، توجیه‌پذیر است. به طوری که، Boström و همکاران به این نتیجه رسیدند که افزایش سطح آیریسین در گردش در موش‌ها می‌تواند به طور مؤثری مصرف انرژی را افزایش دهد، وزن بدن را کاهش دهد و مقاومت به انسولین ناشی از رژیم غذایی را بهبود بخشد (۴). Moreno-Navarrete و همکاران سپس مطالعات آزمایشگاهی بر روی پیش‌آدیپوسیت‌ها و سلول‌های چربی انسانی و قهوه‌ای شدن سلول‌های 3T3-L<sup>1</sup> انجام دادند و دریافتند که سطح آیریسین در گردش خون با چاقی و مقاومت به انسولین ارتباط منفی دارد (۲۰). همچنین، Choi و همکاران آزمایش‌هایی روی افراد با قند خون طبیعی و افراد مبتلا به دیابت ۲ که تازه تشخیص داده شده بودند، انجام دادند و دریافتند که سطح آیریسین سرم در بیماران دیابتی ۲ کاهش یافته بود و سطح کاهش یافته با ایجاد مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو مرتبط بوده، که نشان می‌دهد آیریسین نقش مهمی در آسیب‌شناسی اختلالات مرتبط با مقاومت به انسولین دارد (۲۱). احتمالاً آیریسین از طریق مکانیسم‌های مختلفی می‌تواند اثرات ضد دیابتی خود را اعمال کند و سیگنال‌دهی انسولین را تعدیل کند. Yang و همکاران اثر آیریسین بر عملکرد انسولین در سلول‌های عضلانی را بررسی کردند و بیان کردند که آیریسین می‌تواند سیگنال‌دهی انسولین را در میوسیت‌ها تقویت کند و مقاومت به انسولین ناشی از اسیدهای چرب آزاد را بهبود بخشد (۲۲). همچنین، Zheng و همکاران گزارش دادند که آیریسین مسیر



ارتباط بود (۳۴). در مطالعه‌ی دیگر، ارزیابی در افراد مبتلا به دیابت نوع دو ارتباط معنی‌داری را بین آیرسین در گردش و نشانگرهای اصلی فنوتیپ متابولیک نشان نداد (۳۵).

نتایج آنالیز ROC آدروپین با حساسیت و اختصاصیت قابل قبول، توانست بهتر از آیرسین، بیماران دیابتی نوع ۲ را از افراد سالم افتراق دهد. با توجه به اهمیت تشخیص زودهنگام دیابت و همچنین پیگیری درمان این افراد، به نظر می‌رسد که این دو بیومارکر مهم می‌توانند در تحقیقات بعدی بیشتر بررسی گردید. با این حال، در پروژه‌ی حاضر، برخی محدودیت‌های بالقوه وجود داشت. برای مثال دریافت رژیم غذایی، فعالیت بدنی، مدت سابقه ابتلا به دیابت نوع دوم، ترکیب بدن و غیره، در نظر گرفته نشد. علاوه بر این، تصور می‌شود که بیان ژن آدروپین در کبد متأثر از مصرف درشت مغذی‌ها و تغییرات وزن می‌باشد. از این رو، بهتر است محققان بعدی این موارد را در نظر بگیرند.

## نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سطح سرمی آیرسین و آدروپین به‌طور

معنی‌داری در بیماران دیابتی کمتر از افراد سالم بود. همچنین، نتایج آنالیز ROC نشان داد که آدروپین با حساسیت و اختصاصیت قابل قبول، توانست بهتر از آیرسین، بیماران دیابتی نوع ۲ را از افراد سالم افتراق دهد، علاوه بر این، ممکن است سطوح پایین آیرسین و آدروپین به عنوان یک عامل خطر برای ابتلا به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شود. بنابراین، بهتر است محققان بعدی بر تأثیر این دو فاکتور بر پاتوژنز بیماری دیابت نوع ۲ تمرکز کنند.

## تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه (با عنوان: ارزیابی نشانگرهای بیوشیمیایی آیرسین و آدروپین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲) دانشجوی بین‌الملل ارشد بیوشیمی بالینی (با کد: ۹۹۱۳۳۳۱۰۰۷) در دانشکده علوم پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران می‌باشد. مطالعه حاضر مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی تأیید شده در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران با کد اخلاق (IR.TUMS.MEDICINE.REC.1401.818) انجام شد. ضمناً از تمامی افراد مورد مطالعه رضایت‌نامه کتبی پیش از ورود به مطالعه گرفته شد.

## References

1. Naseri K, Saadati S, Ghaemi F, Ashtary-Larky D, Asbaghi O, Sadeghi A, et al. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on inflammation, oxidative stress, and circulating adiponectin and leptin concentration in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *European Journal of Nutrition* 2023; 62(2): 543-61.
2. Tan A, Li T, Yang J, Yu J & Chen H. Irisin attenuates pyroptosis in high glucose-induced pancreatic beta cells via the miR-133a-3p/FOXO1 axis. *Endokrynologia Polska* 2023; 74(3): 277-84.
3. Soltani S, Beigrezaei S, Malekhamadi M, Clark CCT & Abdollahi S. Circulating levels of adropin and diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord* 2023; 23(1): 73.
4. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481(7382): 463-8.
5. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MI, Kazim SN, Chaudhary AA, et al. FNDC5/irisin: Physiology and pathophysiology. *Molecules* 2022; 27(3): 1118.
6. Liu J, Qi B, Gan L, Shen Y & Zou Y. A bibliometric analysis of the literature on irisin from 2012–2021. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022; 19(10): 6153.
7. Belviranli M, Okudan N & Celik F. Association of circulating irisin with insulin resistance and oxidative stress in obese women. *Hormone and Metabolic Research* 2016; 48(10): 653-7.
8. Shi X, Lin M, Liu C, Xiao F, Liu Y, Huang P, et al. Elevated circulating irisin is associated with lower risk of insulin resistance: Association and path analyses of obese Chinese adults. *BMC Endocrine Disorders* 2016; 16(1): 44.

9. Qiu S, Cai X, Yin H, Zugel M, Sun Z, Steinacker JM, et al. Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: A meta-analysis. *Metabolism* 2016; 65(6): 825-34.
10. Mushala BA & Scott I. Adropin: A hepatokine modulator of vascular function and cardiac fuel metabolism. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2021; 320(1): H238-H44.
11. Thapa D, Stoner MW, Zhang M, Xie B, Manning JR, Guimaraes D, et al. Adropin regulates pyruvate dehydrogenase in cardiac cells via a novel GPCR-MAPK-PDK4 signaling pathway. *Redox Biology* 2018; 18(1): 25-32.
12. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010; 122(11 Suppl): S185-S92.
13. Ali II, D-Souza C, Singh J & Adeghate E. Adropin's role in energy homeostasis and metabolic disorders. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(15): 8318.
14. Ghoshal S, Stevens JR, Billon C, Girardet C, Sitaula S, Leon AS, et al. Adropin: An endocrine link between the biological clock and cholesterol homeostasis. *Molecular Metabolism* 2018; 8(1): 51-64.
15. Jasaszwili M, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW & Skrzypski M. Adropin as a fat-burning hormone with multiple functions—Review of a decade of research. *Molecules* 2020; 25(3): 549.
16. Skrzypski M, Kołodziejcki PA, Pruszynska-Oszmałek E, Wojciechowicz T, Janicka P, Krazek M, et al. Daily treatment of mice with type 2 diabetes with adropin for four weeks improves glucolipid profile, reduces hepatic lipid content and restores elevated hepatic enzymes in serum. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(17): 9807.
17. Wei W, Liu H, Qiu X, Zhang J, Huang J, Chen H, et al. The association between serum adropin and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2022; 14(1): 27.
18. Bozic J, Kumric M, Ticinovic-Kurir T, Males I, Borovac JA, Martinovic D, et al. Role of adropin in cardiometabolic disorders: From pathophysiological mechanisms to therapeutic target. *Biomedicines* 2021; 9(10): 1407.
19. Jensen-Cody SO & Potthoff MJ. Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver. *Molecular Metabolism* 2021; 44(1): 101138.
20. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98(4): E769-E78.
21. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013; 100(1): 96-101.
22. Yang Z, Chen X, Chen Y & Zhao Q. Decreased irisin secretion contributes to muscle insulin resistance in high-fat diet mice. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2015; 8(6): 6490-7.
23. Zheng S, Chen N, Kang X, Hu Y & Shi S. Irisin alleviates FFA induced  $\beta$ -cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway. *Endocrine* 2022; 75(3): 740-51.
24. Butler AA, Zhang J, Price CA, Stevens JR, Graham JL, Stanhope KL, et al. Low plasma adropin concentrations increase risks of weight gain and metabolic dysregulation in response to a high-sugar diet in male nonhuman primates. *Journal of Biological Chemistry* 2019; 294(25): 9706-19.
25. Gao S, Mc-Millan RP, Jacas J, Zhu Q, Li X, Kumar GK, et al. Regulation of substrate oxidation preferences in muscle by the peptide hormone adropin. *Diabetes* 2014; 63(10): 3242-52.
26. Kuo FY, Cheng KC, Li Y, Cheng JT & Tsai CC. Promotion of adropin expression by hyperglycemia is associated with STAT3 activation in diabetic rats. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2020; 13(1): 2269-77.



27. Yang C, De-Mars KM, Hawkins KE & Candelario-Jalil E. Adropin reduces paracellular permeability of rat brain endothelial cells exposed to ischemia-like conditions. *Peptides* 2016; 81(1): 29-37.
28. Dodd WS, Patel D, Lucke-Wold B, Hosaka K, Chalouhi N & Hoh BL. Adropin decreases endothelial monolayer permeability after cell-free hemoglobin exposure and reduces MCP-1-induced macrophage transmigration. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2021; 582(1): 105-10.
29. Sato K, Yamashita T, Shirai R, Shibata K, Okano T, Yamaguchi M, et al. Adropin contributes to anti-atherosclerosis by suppressing monocyte-endothelial cell adhesion and smooth muscle cell proliferation. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19(5): 1293.
30. Wang L, Jin F, Wang P, Hou S, Jin T, Chang X, et al. Adropin inhibits vascular smooth muscle cell osteogenic differentiation to alleviate vascular calcification via the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Bio-Med Research International* 2022; 2022(1): 9122264.
31. Berezin AE, Berezin AA & Lichtenauer M. Myokines and heart failure: Challenging role in adverse cardiac remodeling, myopathy, and clinical outcomes. *Disease Markers* 2021; 2021(1): 6644631.
32. Hu W & Chen L. Association of serum adropin concentrations with diabetic nephropathy. *Mediators of Inflammation* 2016; 2016(1): 6038261.
33. Es-Haghi A, Al-Abyadh T & Mehrad-Majd H. The clinical value of serum adropin level in early detection of diabetic nephropathy. *Kidney and Blood Pressure Research* 2021; 46(6): 734-40.
34. Yang M, Chen P, Jin H, Xie X, Gao T, Yang L, et al. Circulating levels of irisin in middle-aged first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus—correlation with pancreatic  $\beta$ -cell function. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2014; 6(1): 133.
35. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications* 2013; 27(4): 365-9.



# Evaluation of Irisin and Adropin Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Its Relationship with Risk Factors

Ali Mawla Gawwam Al Meyyah<sup>1</sup> (M.S.), Hamid Jaddoa Abbas<sup>2</sup> (Ph.D.),  
Reza Afrisham<sup>3</sup> (Ph.D.), Nahid Einollahi<sup>4\*</sup> (Ph.D.)

1 Master of Science in Clinical Biochemistry, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Ph.D. in Clinical Biochemistry, Al-Faihaa General Hospital, Basrah, Iraq

3 Assistant Professor, Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 Professor, Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## Abstract

Received: 16 Aug. 2023

Accepted: 25 Sep. 2023

**Background and Aim:** Diabetes is a metabolic disorder characterized by an elevated blood glucose level, resulting from impairments in insulin action, insulin secretion, or both; which causes abnormalities in the metabolism of carbohydrates, protein, and lipids. Chronic hyperglycemia is associated with long-term damage, dysfunction, and failure of various organs. Adropin and irisin are newly described proteins that can be an essential component in the pathophysiological pathways of diabetes mellitus. The current study was designed to evaluate Irisin and Adropin biochemical markers in patients with type 2 diabetes mellitus and their correlation with risk factors.

**Materials and Methods:** A case control study, that included 90 patients of type 2 diabetes mellitus and 90 healthy individuals, who matched for both age and sex with patients. Fasting blood sugar (FBS), HbA1c, serum insulin, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides (TG), irisin and adropin were measured at the chemistry laboratory of AL-Faihaa teaching Hospital by standard methods.

**Results:** Serum irisin ( $8.154 \pm 1.642$  vs.  $14.06 \pm 3.916$  ng/ml) and adropin ( $25.39 \pm 8.897$  vs.  $59.43 \pm 8.768$  pg/ml) levels were significantly lower in the patient group than in the control cases, respectively ( $P$ -value  $< 0.0001$ ). Serum adropin levels were significantly and positively correlated with age ( $r = 0.236$ ,  $P = 0.025$ ) and negatively with BMI ( $r = -0.209$ ,  $P = 0.048$ ). While, serum irisin levels were significantly and negatively correlated with TG ( $r = -0.248$ ,  $P = 0.018$ ). Based on ROC analysis, the AUC for irisin was 0.937 (95% CI: 0.906-0.969), which showed a sensitivity of 91.1% and a specificity of 80.0% at the cut-off of 9.715 ( $P < 0.0001$ ). In addition, the AUC for adropin was 0.991 (95% CI: 0.980-1.00), which showed a sensitivity of 100.0% and a specificity of 91.1% for this biomarker at a cut-off of 37.945 ( $P < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Our findings showed that the serum levels of irisin and adropin were lower in the patient group than in the control group. Probably, the reduction of adropin and irisin may be used as a biomarker to predict the risk of T<sup>2</sup>DM, which requires more studies in this regard.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, Irisin, Adropin, Insulin Resistance

\* Corresponding Author:

Einollahi N

Email:

einolah@tums.ac.ir