



تقييم علاقة السمنة كعامل متداخل او مستقل مع بعض الامراض المزمنة ونسبة بكتيريا *Firmicutes/Bacteroidetes* لعينات من المرضى في مدينة بغداد

م.م. أريج عبد حمد الراوي، أ.د. مصطفى علي عبد الرحمن ، أ.د. بشار صادق نومي

قسم علوم الحياة - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة سامراء

المستخلص

أجريت هذه الدراسة في مستشفى اليرموك التعليمي ، محافظة بغداد ، خلال الفترة الممتدة من [الاول من شباط 2025] ولغاية [شهر اب 2025]، على (120) شخصا من الذكور قسمت الى اربعة مجاميع كل مجموعة 30 شخص المجموعة الاولى مجموعة السيطرة ومجموعة الثانية مجموعة يعانون فرط سمنة مجموعة داء السكري مع فرط سمنة والمجموعة الرابعة مجموعة ضغط الدم مع فرط سمنة ، تراوحت اعمارهم بين (25- 45) سنة ، وتم أخذ نماذج دم وبراز من مجاميع الدراسة واجريت لهم الاختبارات الفسلجية والميكروبية اظهرت النتائج بالنسبة للحركيات الدهنية حصول ارتفاع معنوي في تركيز اللبتين لدى جميع مجاميع الدراسة مقارنة بالسيطرة والادبيين حصول انخفاض معنوي في جميع مجاميع الدراسة مقارنة بالسيطرة ، اما بالنسبة الى Fibroblast growth factor -21 (FGF-12) اظهرت ارتفاع معنوي في جميع مجاميع الدراسة مقارنة بالسيطرة اما بالنسبة الى lipopolysaccharides (LPS) فبينت النتائج حصول ارتفاع معنوي لدى جميع مجاميع الدراسة مقارنة بالسيطرة . اما بالنسبة الى الاختبارات المايكروبية تم اجراء اختبار تقدير نسبة البكتيريا في عينة البراز ، الـ *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B ratio) . اظهرت النتائج وجود ارتباط وثيق بين انحدار تعداد بكتيريا البكتروبيديتس وسيادة بكتيريا الفيرميكوتس، وزيادة نفاذية الجدار المعوي وارتفاع مستويات LPS وتسرب سموها إلى الدورة الدموية، مما حفز استجابة التهابية ، بينت الدراسة وجود اختلال في نسبة البكتيريا المعوية اذ انخفضت مستويات *Bacteroidetes* بشكل معنوي في مرضى السكري ، فيما ارتفعت مستويات *Firmicutes* في مجموعتي السمنة والضغط. هذا الاختلال (Dysbiosis) يؤكد أن التغير في الخريطة الميكروبية للأمعاء يلعب دوراً محورياً في تحفيز المسارات الالتهابية وتفاقم الاضطرابات الأيضية.

الكلمات المفتاحية: البكتيروبيدات، الفيرميكوتس، FGF، FGF21، اللبتين، الأديسين، LPS، السمنة.

Abstract:

The study was conducted at Al-Yarmouk Teaching Hospital in Baghdad Governorate, from February 1, 2025, to August 2025. The sample included 120 males, aged 25–45 years. Samples were collected from volunteers after an 8–12 hour fast, all of whom were asymptomatic. 10 ml of venous blood and stool samples were collected, and tests were performed at private laboratories in Baghdad and Al-Yarmouk Teaching Hospital. Data for each participant (age, weight, height, BMI, and health status) were recorded using a specialized form.

The study was designed with four groups: Group 1 (Control): 30 males with normal weight (BMI 18–24.9); Group 2: 30 obese males (BMI \geq 33); Group 3: 30 obese males with Type 2 Diabetes (BMI \geq 33); and Group 4: 30 obese males with Hypertension (BMI \geq 33). The study aimed to compare biological and microbial variables across these groups to understand the impact of obesity as either an independent or overlapping factor with other diseases. The parameters measured included Leptin, Adipsin, and Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21). The microbial analysis involved assessing the intestinal content by identifying Bacteroidetes and Firmicutes, detecting Lipopolysaccharides (LPS), and calculating the Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) ratio in stool samples.



The results revealed a strong correlation between the decline in Bacteroidetes and the dominance of Firmicutes, increased intestinal permeability, and elevated LPS levels. The leakage of LPS toxins into the bloodstream triggered a systemic inflammatory response, manifested by a marked increase in Leptin and a collapse in protective hormone levels (Adipsin and FGF-21). Furthermore, the results showed a defect in adipokine secretion; Leptin levels rose sharply in diabetic and obese patients, indicating "leptin resistance." Conversely, a severe decrease in Adipsin was observed in the pathological groups. The results also showed a significant increase in FGF-21 levels in the diseased groups, particularly in diabetic patients. This imbalance coincided with elevated LPS levels, reflecting increased intestinal permeability and Metabolic Endotoxemia, suggesting a close link between hormonal dysfunction and gut-derived inflammation.

The study concluded that there is a significant imbalance in the gut microbiota; Bacteroidetes levels decreased significantly in diabetic patients, while Firmicutes levels increased in the obesity and hypertension groups. This Dysbiosis confirms that changes in the gut microbial landscape play a pivotal role in stimulating inflammatory pathways and exacerbating metabolic disorders.

Keywords: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, FGF21, FGF, Leptin, Adipsin, LPS, Obesity.

1. المقدمة

تعد السمنة المفرطة (Morbid Obesity) إحدى أكثر المشاكل الصحية تعقيداً في العصر الحالي، حيث تُعرف بأنها تراكم مفرط للدهون يمثل خطراً جسيماً على الصحة (WHO., 2024; WHO., 2018) وهي حالة مرضية مزمنة تؤدي إلى زيادة معدلات المرض والوفيات نتيجة تداخل العوامل الجينية والبيئية (Boutari & Mantzoros., 2022). وتتأثر السمنة والاضطرابات الأيضية بشكل مباشر بـ المتغيرات الديموغرافية؛ إذ يُعد العمر (Age) محددًا بيولوجياً جوهرياً، حيث يرتبط التقدم في السن بتراجع معدلات الأيض الأساسي وزيادة تراكم الدهون، وهو ما يفسر ظهور الإصابات بالسكري والضغط في الفئات العمرية المتقدمة في الدراسة (Kirkland & Tchkonja., 2020).

ولفهم الآليات الجزيئية لهذه الاضطرابات، تبرز أهمية الأديبوكينات مثل هرمون اللبتين (Leptin) الهرمون الرئيسي المسؤول عن تنظيم توازن الطاقة وتنشيط الشهية من خلال إرسال إشارات إلى الجهاز العصبي المركزي حول مخزون الدهون في الجسم، ومع ذلك، تتميز حالات السمنة المفرطة بوجود مستويات مرتفعة جداً من اللبتين بالتزامن مع حالة تُعرف بـ مقاومة اللبتين (Leptin Resistance)، حيث يفقد الهرمون قدرته على تقليل تناول الطعام أو زيادة استهلاك الطاقة، مما يؤدي إلى استمرار زيادة الوزن وفشل آليات التحكم بالتمثيل الغذائي (Izquierdo *et al.*, 2019). وعلى النقيض، برز بروتين الأديبسين (Adipsin) المعروف أيضاً باسم (Complement Factor D)، كعامل حيوي يربط بين السمنة والتمثيل الغذائي للجلوكوز؛ حيث يعمل هذا البروتين الدهني على تحسين وظيفة خلايا بيتا في البنكرياس وتعزيز إفراز الأنسولين استجابةً لارتفاع السكر (Lo *et al.*, 2014). ويُعد انخفاض مستوياته في حالات السمنة المفرطة مؤشراً على فشل النسيج الدهني في دعم التوازن الأيضي، مما يزيد من احتمالية الإصابة بمقاومة الأنسولين والسكري من النوع الثاني (Gómez-Banoy *et al.*, 2019).

يُعد عامل نمو الأرومة الليفية 21 (FGF-21) بروتيناً تنظيمياً مفتاحياً يُنتج بشكل رئيسي في الكبد والنسيج الدهني، ويعمل كمنظم استراتيجي لاستقلاب الدهون والجلوكوز. في الحالات الطبيعية، يعمل هذا الهرمون على تعزيز أكسدة الأحماض الدهنية وزيادة حساسية الأنسولين. ومع ذلك، تشير الدراسات الحديثة إلى وجود حالة من "مقاومة FGF-21" في حالات السمنة المفرطة، حيث ينخفض تعبيره الوظيفي مما يؤدي إلى فشل الجسم في التعامل مع فائض الطاقة وتراكم الدهون الحشوية (Kharitonov & Adams., 2014). ويرتفع تعويضياً في حالات السمنة لمواجهة المقاومة الأيضية (Fisher & Maratos-Flier., 2016).

وفي العقد الأخير، برز دور الميكروبات المعوية (Microbiota) في تنظيم الأيض؛ حيث تهيمن مجموعتنا الفيرميكوتس (*Firmicutes*) التي تزيد من كفاءة استخلاص الطاقة، والبكترويديتس (*Bacteroidetes*) التي تحافظ على سلامة الحاجز المعوي (Stojanov *et al.*, 2020). إن خلل التوازن في نسبة (F/B ratio) يؤدي إلى تسرب عديد السكريات الشحمي (LPS)، وهي سموم بكتيرية تسبب حالة "تسمم الدم الأيضي" والتهاباً جهازياً (Cani *et al.*, 2012). هذا الالتهاب هو المسؤول المباشر عن تعطيل إشارات الأنسولين، ورفع مستويات السكر التراكمي. يمثل LPS المكون الرئيسي للجدار الخارجي للبكتيريا سالبة الجرام (مثل الفيرميكوتس السائدة في السمنة). عند حدوث الديسبيوزيس (Dysbiosis) تزداد نفاذية الأمعاء (Leaky Gut)، مما يسمح بعبور الـ LPS إلى الدورة الدموية. (Cani *et al.*, 2012)

أظهرت الدراسات السابقة أن ارتفاع اللبتين وفشل استجابته الوظيفية يرتبط ارتباطاً وثيقاً باختلال الميكروبي المعوي وزيادة LPS، مما يعزز مقاومة الأنسولين والسمنة (Izquierdo *et al.*, 2019; Saad *et al.*, 2016). كما أظهرت أبحاث أخرى أن انخفاض الأديبسين يمثل مؤشراً على تدهور وظيفة النسيج الدهني وفقدان الحماية الأيضية، بينما يرتبط ارتفاع FGF-21 بالمقاومة الأيضية المزمنة في حالات السمنة والسكري (Lo *et al.*, 2016; Fisher & Maratos-Flie.r, 2014). علاوة على ذلك، أبرزت الدراسات الحديثة أهمية نسبة *Firmicutes/Bacteroidetes* كعامل رئيسي في تحديد نمط الميكروبيوم المرتبط بالسمنة والتسمم الأيضي الداخلي (Turnbaugh *et al.*, 2006; Cani *et al.*, 2012). وتؤكد نتائج دراستنا التوافق الوثيق مع هذه الأدبيات، حيث لوحظت تغييرات مماثلة في مستويات الهرمونات الأيضية و LPS ونسبة F/B، مما يعزز أهمية محور الأمعاء-الأنسجة الدهنية كعنصر أساسي في فهم السمنة المفرطة وارتباطها باختلال الأيض. تعالج هذه الدراسة التداخل المعقد بين السمنة المفرطة واختلال الميكروبيوم المعوي (Dysbiosis) المتمثل بتغير نسبة *Firmicutes/Bacteroidetes* وارتفاع السموم البكتيرية LPS واضطراب الهرمونات الأيضية مثل FGF-21، وما ينتج عنه من التهاب مزمن ومقاومة اللبتين التي تجعل السمنة حالة مرضية مقاومة للعلاجات التقليدية.

تهدف الدراسة إلى تحليل التغيرات في الميكروبيوم المعوي ونسبة F/B، والسموم البكتيرية LPS، إضافة إلى تقييم المؤشرات الهرمونية (Adipsin، Leptin، FGF-21) لدى مرضى السمنة ومقارنتها بالمجاميع المرضية والسيطرة.

تكمن أهمية الدراسة في توضيح دور محور الأمعاء-الأيض في تطور السمنة ومضاعفاتها من خلال ربط اختلال الميكروبيوم المعوي بالمؤشرات الهرمونية والالتهابية، مما يفتح المجال لاستخدام مؤشرات حيوية مبكرة وتبني استراتيجيات علاجية قائمة على تعديل الميكروبيوتا مثل البروبيوتك.

2. المواد وطرائق العمل

2.1. عينة الدراسة ومجاميع البحث

أجريت هذه الدراسة في [مستشفى اليرموك التعليمي، محافظة بغداد]، خلال الفترة الممتدة من [الأول من شباط 2025] ولغاية [شهر اب 2025]. تم جمع (120) عينة من الذكور، تراوحت اعمارهم بين (25 - 45).

2.2 تصميم التجربة

تم تقسيم المشاركين (العدد الكلي: [120]) إلى أربع مجاميع متجانسة من حيث الفئات العمرية :

1- مجموعة السيطرة (Control Group): (30 ذكر) تضم أفراداً أصحاء بمؤشر كتلة جسم طبيعي (BMI = 18-24.9)

2- مجموعة السمنة المفرطة (Obese Group): (30 ذكر) تضم أفراداً يعانون من فرط السمنة بمؤشر كتلة جسم (BMI ≥ 33 kg/m²).

3- مجموعة السكري (Diabetic Group): (30 ذكر) تضم مرضى مشخصين بالسكري من النوع الثاني مع وجود سمنة بمؤشر كتلة جسم (BMI ≥ 33 kg/m²).



4- مجموعة ضغط الدم (Hypertensive Group): (30 ذكر) تضم مرضى يعانون من ارتفاع ضغط الدم مع وجود سمنة بمؤشر كتلة جسم ($BMI \geq 33 \text{ kg/m}^2$).

2.3. تقدير تركيز هرمون اللبتين

تم قياس تركيز هرمون اللبتين في العينات باستخدام تقنية ELISA بطريقة الساندويتش، حيث تُلتقط جزيئات اللبتين بواسطة أجسام مضادة نوعية مثبتة في آبار الصفيحة ثم يُكشف عنها بواسطة مركب إنزيمي، ويؤدي تفاعل الركيزة إلى تكوّن لون متناسب شدته طردياً مع تركيز الهرمون في العينة.

تمت قراءة الامتصاصية الضوئية عند طول موجي 450 نانومتر باستخدام جهاز ELISA، ثم حُسبت تراكيز اللبتين في العينات من خلال مقارنتها بالمنحنى القياسي المحضّر من التخفيفات القياسية.

2.4. تقدير تركيز هرمون

تم قياس تركيز هرمون الأديبسين (CFD) في المصل باستخدام تقنية المقاييس المناعية الإنزيمية بطريقة الساندويتش (Sandwich ELISA)، حيث تُثبت أجسام مضادة نوعية للبروتين على آبار صفيحة الميكروتيتير لالتقاطه من العينات. بعد ذلك أُضيف الجسم المضاد المقترن بالبيوتين متبوعاً بمركب Streptavidin-HRP ثم محلول الركيزة TMB، مما يؤدي إلى تكوّن لون متناسب مع كمية الأديبسين في العينة.

تم إيقاف التفاعل بإضافة محلول الإيقاف ثم قياس الامتصاصية الضوئية عند طول موجي 450 نانومتر باستخدام جهاز ELISA reader، ومن خلال مقارنة القراءات مع المنحنى القياسي جرى تحديد تراكيز الأديبسين في العينات.

2.5. تقدير تركيز هرمون FGF21 :

تم قياس تركيز هرمون FGF-21 في العينات باستخدام تقنية المقاييس المناعية الإنزيمية بطريقة Sandwich ELISA، حيث ترتبط جزيئات الهرمون بالأجسام المضادة المثبتة في آبار الصفيحة الدقيقة ثم يُضاف الجسم المضاد المقترن بالبيوتين يليه مركب Avidin-HRP لتكوين المعقد المناعي.

بعد إضافة محلول الركيزة TMB يتكوّن لون أزرق متناسب طردياً مع كمية الهرمون في العينة، ثم يُوقف التفاعل بإضافة محلول الإيقاف ليتحوّل اللون إلى الأصفر.

تم قياس الامتصاصية الضوئية عند طول موجي 450 نانومتر باستخدام جهاز Microplate Reader، وُحدد تركيز FGF-21 بمقارنة قراءات العينات مع المنحنى القياسي.

2.6. فحص LPS (Lipopolysaccharides) :

تم قياس تركيز LPS (Lipopolysaccharides) باستخدام تقنية المقاييس المناعية الإنزيمية بطريقة ELISA التنافسية (Competitive ELISA)، حيث يتنافس LPS الموجود في العينة مع LPS المعلم بالبيوتين على الارتباط بالأجسام المضادة المثبتة في آبار الصفيحة.

بعد الغسل أُضيف مركب Streptavidin-HRP ثم ركيزة TMB لتكوين تفاعل لوني، وبعد ذلك أُوقف التفاعل بإضافة محلول الإيقاف.

قيس الامتصاص الضوئي عند طول موجي 450 نانومتر باستخدام جهاز Microplate Reader، وتم تحديد تركيز LPS في العينات من خلال مقارنتها بالمنحنى القياسي، حيث تكون شدة اللون عكسية مع تركيز LPS في العينة.

2.7. استخلاص الحمض النووي الجيني

استُخلص الحمض النووي الجيني (gDNA) من عينات البراز بتقنية الحبيبات المغناطيسية (Magnetic Beads) مع المعالجة الإنزيمية بـ RNase A، وقُدرت نقاوته وتركيزه باستخدام تقنية النانودروب (Nanodrop).



صُممت البرايمرات المتخصصة وفق المعايير القياسية لنسبة GC ودرجة الانصهار، ونُفذ تفاعل (RT-PCR) بصبغة SYBR Green بحجم نهائي 20 ميكرو لتر للتحليل الجزيئي.

2.8. اختبار تصميم البرايمرات

صُممت البوداي (Primers) وفق معايير تصميم قياسية تضمنت طولاً يتراوح بين (18–24) نيوكليوتيدة ونسبة محتوى GC تتراوح بين (40–60%) لضمان كفاءة التضخيم وتقليل تكوّن التراكيب الثانوية. قيس تركيز ونقاوة الحمض النووي (DNA) باستخدام جهاز NanoDrop spectrophotometer وفق البروتوكول القياسي المعتمد، كما وصفه (Desjardins & Conklin., 2010). بعد ذلك أُجري تفاعل RT-PCR باستخدام صبغة SYBR Green بحجم تفاعل كلي قدره 20 ميكرو لتر.

صُممت البرايمرات المتخصصة بمعايير دقيقة شملت طول (18–24 nt) ومحتوى (40–60% GC) لضمان كفاءة التضخيم وتجنب الهياكل الثانوية (Krebs *et al.*, 2009). نُفذ تفاعل (RT-PCR) بصبغة SYBR Green وبحجم كلي 20 ميكرو لتر، متضمناً Master Mix وقالب الـ DNA بتركيز محسوب، ثم عولجت العينات حرارياً لضمان دقة التحليل الجزيئي للمؤشرات الحيوية."

2.9. التحليل الاحصائي

تم تحليل البيانات باستخدام برنامج SPSS (إصدار 2019) لتحليل تأثير اختلاف المجموعات على متغيرات الدراسة. طُبّق اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-way ANOVA) للكشف عن الفروق بين المجموعات، كما استُخدم اختبار أقل فرق معنوي (LSD (Least Significant Difference) لإجراء المقارنة بين المتوسطات في هذه الدراسة. "تم التعبير عن النتائج بصيغة المتوسط الحسابي \pm الخطأ المعياري (Mean \pm SE). واعتُبرت الفروق ذات دلالة معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$). (SPSS., 2019)

3. النتائج والمناقشة

3.1. تقدير تركيز الحركيات الدهنية (اللبتين، الأديبين) LPS, FGF-21

أظهرت النتائج الإحصائية (جدول 1) ارتفاعاً معنوياً ($P < 0.05$) في مستويات هرمون اللبتين (Leptin) في مصل الدم لدى المجموعات المرضية مقارنة بمجموعة السيطرة، حيث سجلت مجموعة السكري أعلى ارتفاع (361.12 \pm 8.10 ng/mL) تلتها مجموعة السمنة، مما يشير إلى حالة "فرط لبتين الدم" (Hyperleptinemia).

الجدول (1) تراكيز اللبتين، الأديبين، FGF-21، LPS في مجاميع الدراسة

Means \pm SE					Group
Lipo-polysaccharides: LPS (EU/ml)	Fibroblast growth factor 21 (Pg/ml)	Adipsin (ng/mL)	Leptin (ng/mL)		
2.123 \pm 0.02 c	179.03 \pm 9.28 d	28.80 \pm 0.68 a	107.03 \pm 4.69 d	Control	
6.027 \pm 0.09 b	294.94 \pm 8.68 c	12.89 \pm 0.31 b	235.16 \pm 4.98 b	Obese	
				السمنة	



8.79 ±0.39 a	658.93 ±13.57 a	4.84 ±0.13 d	361.12 ±8.10 a	Diabetic السكري
6.43 ±0.35 b	513.81 ±12.82 b	9.61 ±0.33 c	165.04 ±6.24 c	Hypertensive الضغط
0.7548 *	31.637 *	1.171 *	17.242 *	L.S.D.

(ملاحظة: الأحرف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية $P < 0.05$)

ويعزى هذا الارتفاع الحاد إلى مقاومة اللبتين (Leptin Resistance) إذ تتناسب مستويات اللبتين طردياً مع الكتلة الدهنية (Izquierdo *et al.*, 2019)، إلا أن الارتفاع المفرط والمزمن يؤدي إلى خلل في نفاذية الهرمون عبر الحاجز الدموي الدماغي أو تعطل مستقبلاته في منطقة "المهاد"، مما يمنع وصول إشارات الشبع ويخلق حلقة مفرغة من زيادة الأكل وتراكم الدهون (Oleshchuk & Loi., 2017; Hu *et al.*, 2025).

يُفسر الارتباط بين الاختلال البكتيري (Dysbiosis) وارتفاع اللبتين من خلال دور البكتيريا الضارة في تسريب (LPS) إلى الدورة الدموية، مما يحفز التهاباً مزماً منخفض الدرجة (Low-grade inflammation) يعطل حساسية مستقبلات اللبتين والأنسولين معاً، وهذا ما يفسر الترافق الوثيق بين السمنة والسكري من النوع الثاني في نتائجننا (Saad *et al.*, 2016; Gruzdeva *et al.*, 2019).

تؤكد قيمة L.S.D (17.242) وعدم اشتراك المجموعات في أي رمز إحصائي أن المتغيرات المرضية أحدثت تغييراً جذرياً ومستقلاً في أيض اللبتين، مما يجعله مؤشراً حيوياً قوياً لارتباط الاضطرابات الأيضية باختلال التوازن البكتيري.

أثبتت الدراسة أن فرط اللبتين هو علامة بيولوجية سلبية تعكس فشل منظومة تنظيم الطاقة، وأن السمنة في جوهرها ليست نقصاً في الإفراز بل مقاومة وظيفية تتفاقم بفعل الاستجابات الالتهابية الناتجة عن اختلال بيئة الأمعاء.

كشفت النتائج الإحصائية (جدول 1) عن تراجع ملحوظ وذو دلالة معنوية ($P < 0.05$) في مستويات هرمون الأديپسين (Adipsin) في مصّل الدم لدى المجموعات الثلاث مقارنة بمجموعة السيطرة التي سجلت أعلى قيمة (28.80 ± 0.68 ng/mL) وانفردت بالرمز (a)، بينما سجلت مجموعة السكري أدنى انخفاض بمعدل (4.84 ± 0.13 ng/mL) وبالرمز (d)، تلتها مجموعتا الضغط والسمنة، مع قيمة L.S.D بلغت (1.171). ويعزى هذا الانخفاض الحاد، خاصة لدى مرضى السكري، إلى حدوث "فشل وظيفي" في النسيج الدهني وعجزه عن أداء دوره الوقائي، حيث يؤدي نقص الأديپسين إلى فقدان الحماية الأيضية لخلايا بيتا في البنكرياس وتدهور إفراز الإنسولين، مما يفسر الارتفاع الحاد في مستويات السكر التراكمي (HbA1c) المرصودة في دراستنا، وهو ما يتفق مع دراسة (Lo *et al.*, 2014) و (Park *et al.*, 2024) في أن تراجع هذا الهرمون يعد مؤشراً على التسمم الأيضي والدهني (Lipotoxicity).

ويعزز هذا التفسير الدور المحوري للأديپسين كمؤشر حيوي لسلامة النسيج الدهني (Biomarker of Adipose Tissue Health)؛ فبينما قد يرتفع في بدايات السمنة كآلية تعويضية (Compensatory mechanism) وفقاً لـ (Milek *et al.*, 2022)، فإن انخفاضه في عينة دراستنا يشير إلى وصول المرضى لمرحل متقدمة من الاختلال الأيضي (Gómez-Banoy & Lo., 2019). ومن الناحية الميكروبيوية، تتماشى هذه النتائج مع فرضية (Cani *et al.*, 2012) حول دور "التسمم الداخلي الأيضي"، حيث يؤدي الالتهاب الناتج عن تسرب السموم البكتيرية (LPS) بفعل زيادة نفاذية الأمعاء إلى تثبيط قدرة الخلايا الدهنية على إفراز الأديپسين، مما يجعل المجموعة الأكثر تعرضاً للاختلال البكتيري (مجموعة السكري) هي الأقل في مستويات هذا الهرمون



الحامي، مما يؤكد دوره كحلقة وصل أساسية بين صحة الأمعاء والاستتباب الأيضي وسلامة الوظيفة البنكرياسية (Zhang *et al.*, 2024; Guo *et al.*, 2021).

أظهرت النتائج الإحصائية (جدول 1) وجود ارتفاع معنوي حاد ($P < 0.05$) في مستويات عامل نمو الأرومة الليفية 21 (FGF-21) في مصل الدم لدى المجموعات المرضية مقارنة بمجموعة السيطرة، حيث سجلت مجموعة السكري أعلى قيمة بمعدل (658.93 ± 13.57 Pg/ml) وانفردت بالرمز (a)، تلتها مجموعة الضغط بالرمز (b)، ثم مجموعة السمنة بالرمز (c)، بينما سجلت مجموعة السيطرة أدنى مستوى بالرمز (d). ويُعزى هذا الارتفاع الطردي مع تدهور الحالة الصحية إلى ظاهرة "مقاومة FGF-21"؛ حيث يعمل الجسم على زيادة إفراز الهرمون كآلية تعويضية لمواجهة الإجهاد الأيضي والالتهاب المزمن، إلا أن الأنسجة المستهدفة تفقد استجابتها نتيجة نقص مستقبلات beta-Klotho أو تضرر مسارات الإشارة الخلوية، مما يجعله مؤشراً حيوياً (Biomarker) قوياً على شدة الاضطراب الأيضي (Yang *et al.*, 2023; Geng *et al.*, 2020).

وتتفق هذه النتائج مع دراسة (Zhang *et al.*, 2008) التي ربطت بين ارتفاع FGF-21 ومقاومة الإنسولين في حالات السمنة والسكري. ومن الناحية الفسيولوجية، يرتبط هذا الارتفاع الهائل في دراستنا بزيادة مستويات السموم البكتيرية (LPS) التي سجلت أعلى قيمها لدى مجموعة السكري، حيث يؤدي تسرب هذه السموم عبر جدار الأمعاء إلى تحفيز الكبد لإفراز FGF-21 كمحاولة دفاعية لتقليل الضرر الالتهابي وحماية الكبد من الإجهاد التأكسدي إلى تحفيز الكبد لإفراز FGF-21 كمحاولة دفاعية لتقليل الضرر الالتهابي وحماية الكبد من الإجهاد التأكسدي (Flippo & Potthoff., 2021; Feingold *et al.*, 2012). كما يفسر ارتفاع مستويات الهرمون لدى مرضى الضغط مقارنة بمرضى السمنة تزايد عبء الإجهاد التأكسدي الجهازى المرافق لارتفاع ضغط الدم، مما يعزز فرضية أن FGF-21 ليس مجرد منظم للأيض، بل هو استجابة خلوية شاملة للاختلال الميكروبي والالتهاب الناتج عن زيادة نفاذية الأمعاء (Cani *et al.*, 2012; Bahijri *et al.*, 2023).

أظهرت نتائج الدراسة (جدول 1) ارتفاعاً معنوياً واضحاً ($P < 0.05$) في مستويات السموم البكتيرية (LPS) Lipopolysaccharides لدى جميع المجموعات المرضية مقارنة بمجموعة السيطرة؛ حيث سجلت مجموعة السكري أعلى معدل للتسمم البكتيري بواقع (8.79 ± 0.39 EU/ml) بالرمز (a)، تلتها مجموعة الضغط والسمنة بالرمز (b)، بينما سجلت مجموعة السيطرة أدنى مستوى بالرمز (c). ويعكس هذا الارتفاع حالة "التسمم الأيضي الداخلي" (Metabolic Endotoxemia) الناتجة عن اضطراب التوازن البكتيري (Dysbiosis) وزيادة نفاذية الأمعاء (Leaky Gut) في حالات السمنة المفرطة ($BMI \approx 40$)، حيث تسهل الأغذية عالية الدهون نقل هذه السموم عبر "الكيلوميكرونات" إلى الدورة الدموية، مما يحفز استجابة التهابية جهازية عبر تنشيط مستقبلات (TLR4) (Cani *et al.*, 2012; Chakaroun *et al.*, 2020).

وكشفت الدراسة عن ربط حيوي بين هذا التسمم والانتهيار الهرموني الملاحظ؛ فالمجموعة الأكثر تسجيلاً لـ LPS (السكري) هي ذاتها التي سجلت أدنى مستويات للأديبسين الواقي وأعلى مقاومة لهرمون FGF-21، مما يؤكد أن السموم البكتيرية تمثل "المحرك الأساسي للعاصفة الالتهابية" التي تعطل التواصل بين الأمعاء والأنسجة الدهنية (Mohammad & Thiernemann., 2021). وتتفق هذه النتائج مع (Del Cornò *et al.*, 2026; Tilg *et al.*, 2020). في أن LPS يحفز إفراز السيبتوكينات الالتهابية التي تؤدي لخلل بطانة الأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم. وبالرغم من القوة الارتباطية في نتائجنا، تشير بعض الدراسات الحديثة مثل (Chen & Gautron., 2025) إلى تعقيد هذه العلاقة في البشر مقارنة بالنماذج الحيوانية نظراً لآليات التطهير الكبدي للسموم، إلا أن معطيات دراستنا الحالية تعزز الفرضية القائلة بأن الميكروبيوم المعوي هو المنظم الجوهرى للبروفایل الهرموني والاستقرار الأيضي لدى المضيف (Tilg *et al.*, 2020; Fuke *et al.*, 2023).

أظهرت النتائج تبايناً في مستويات بكتيريا الـ *Bacteroidetes* في العينات المدروسة بين المجموعات؛ حيث سجلت مجموعة ضغط الدم القيمة الأعلى تلتها مجموعة السمنة والسيطرة بقيم متقاربة، بينما سجلت مجموعة السكري انخفاضاً معنوياً واضحاً. وإحصائياً، وبناءً على قيمة L.S.D (1.0757) عند مستوى احتمالية ($P < 0.05$)، لم تظهر فروق معنوية بين مجموعات السيطرة والسمنة والضغط (الرمز a)، في حين انفردت مجموعة السكري بالرمز (b)، مما يشير إلى وجود تأثير جوهري لمرض السكري على وفرة هذه البكتيريا.

الجدول (2) المتغيرات الميكروبية ضمن مجاميع الدراسة

Means \pm SE		Group
Firmicutes (Copes/ml)	Bacteroidetes (Copes/ml)	
9.82 \pm 1.17 ab	10.14 \pm 0.56 a	Control السيطرة
10.41 \pm 0.49 ab	10.89 \pm 0.44 a	Obese السمنة
9.35 \pm 0.01 b	9.04 \pm 0.03 b	Diabetic السكري
11.02 \pm 0.19 a	10.97 \pm 0.12 a	Hypertensive الضغط
1.3055 *	1.0757 *	L.S.D.

Means with the different letters in the same column differed significantly.

المتوسطات التي تحمل احرفا مختلفة في نفس العمود تختلف اختلافا كبيرا
* ($P \leq 0.05$).

(ملاحظة: الأحرف المختلفة تشير إلى وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية $P < 0.05$)

ويعكس هذا الانخفاض حالة من "الاختلال الحيوي" (Dysbiosis) التي تؤدي لتقليل كفاءة تمثيل الجلوكوز وزيادة نفاذية الأمعاء (Leaky Gut)، وهو ما يسمح بمرور السموم البكتيرية (LPS) للدورة الدموية وتحفيز الالتهابات المزمنة المرتبطة بمقاومة الأنسولين، بما يتفق مع دراسة (Larsen *et al.*, 2010).

ويفسر التقارب الإحصائي بين مجموعتي السمنة والضغط مع المجموعة الضابطة أن بكتيريا الـ *Bacteroidetes* قد لا تكون المتضرر الأكبر في هذه الحالات بمفردها، بل قد يعود التأثير لنسبة (F/B ratio) أو لنوع آخر من البكتيريا، وهو ما يتماشى مع طروحات (Finucane *et al.*, 2014) في أن التغيرات الميكروبية المرتبطة بالسمنة أكثر تعقيداً من مجرد اختلال في نسب الشعب الرئيسية. كما تعزز النتائج فرضية أن الوظيفة الأيضية للميكروبيوم وقدرته على إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFAs) قد تكون أكثر أهمية من التركيب التصنيفي وحده (Schwiertz *et al.*, 2010). وبذلك، فإن تدهور مستويات *Bacteroidetes* في مجموعة السكري يعد مؤشراً حيوياً على انهيار التوازن المعوي الذي ساهم في مقاومة الاضطراب الأيضي والتسمم الأيضي (Metabolic Endotoxemia) الملاحظ في دراستنا (Cani *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2017).

كشفت نتائج التحليل الإحصائي (جدول 2) عن تباين ملحوظ في مستويات بكتيريا الـ *Firmicutes* ونسبة (F/B Ratio) في العينات المدروسة؛ حيث انفردت مجموعة ضغط الدم بأعلى قيمة معنوية بالرمز (a)، تلتها مجموعتا السمنة والسيطرة اللتان اشتركتا في التداخل الإحصائي (ab)، بينما سجلت مجموعة السكري أدنى مستوى بالرمز (b)، مع قيمة L.S.D. بلغت (1.3055) عند ($P < 0.05$). ويعكس الارتفاع في مجموعتي الضغط والسمنة دور هذه الشعبة في زيادة كفاءة استخلاص الطاقة من الغذاء وتحويل الكربوهيدرات غير المهضومة إلى دهون متصصة، مما يعزز تراكم الكتلة الدهنية (Ley *et al.*, 2006; Turnbaugh *et al.*, 2006). أما الانخفاض



الملاحظ في مجموعة السكري، فيشير إلى حالة "فقر التنوع الميكروبي" (Low Microbial Richness) التي ترافق تدهور الحالة الصحية وزيادة الالتهابات الجهازية (Qin et al., 2012).

وعند تحليل نسبة *Firmicutes / Bacteroidetes* (F/B Ratio)، التي تُعد المعيار العالمي لتوصيف الاختلال الحيوي (Dysbiosis)، أظهرت النتائج ميلاً واضحاً لصالح الـ *Firmicutes* في مجموعتي السكري والضغط (بنسبة 50.9% و 50.1% على التوالي)، مما يؤكد وجود نمط ميكروبي مسيّب للسمنة (Obese Microbiome) والالتهابات الأيضية. وتفسر هذه الزيادة فسيولوجياً قدرة الميكروبيوم على استخلاص سعرات حرارية إضافية حتى من كميات الطعام المحدودة (Nehra et al., 2016). كما تشير الكثافة البكتيرية العالية في مجموعة الضغط إلى ذروة تأثير السمنة، حيث يؤدي هذا الاختلال لتسرب السموم البكتيرية (LPS) إلى الدورة الدموية، مما يسبب التهاباً مزماً يؤثر على جدران الأوعية الدموية ويرفع الضغط الشرياني (Yang et al., 2015; Magne et al., 2020). وبذلك، فإن انخفاض الـ *Bacteroidetes* مقابل الـ *Firmicutes* في مجموعة السكري يمثل مؤشراً حيوياً على فقدان الأحماض الدهنية الحامية (SCFAs) وتفاقم حالة التسمم الأيضي المرافقة للمرض (Kasubuchi et al., 2015; Patloka et al., 2024).

4. الأستنتاجات

تُعد السمنة أحد العوامل الرئيسية المرتبطة بزيادة خطر الإصابة بأمراض مزمنة متعددة مثل مقاومة الإنسولين، داء السكري من النوع الثاني، واضطرابات ضغط الدم. وتشير نتائج هذه الدراسة إلى أن هذه العلاقة قد تتوسطها تغييرات في تركيب الميكروبيوتا المعوية، حيث أظهر الاختلال الميكروبي المعوي (Dysbiosis) المتمثل بارتفاع نسبة *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) وزيادة الليبوسكاريد الدهني (LPS) تأثيراً في اضطراب التوازن الهرموني للأديبوكاينات والحساسية للإنسولين. كما كشفت النتائج عن ارتفاع مستويات FGF-21 واللبتين، مما يعكس استجابة أيضية تعويضية مرتبطة بتنظيم الطاقة والالتهاب الجهازية، مشيرةً إلى أن التغييرات في الميكروبيوتا قد تمثل مؤشراً حيوياً للتنبؤ بالمخاطر الأيضية المرتبطة بالسمنة.

REFERENCES

المصادر

- [1] WHO, W. H. O. (2018). Obesity and overweight fact sheet. *World Health Organization*.
- [2] World Health Organization. (2024, March 1). Obesity and overweight. Retrieved from.
- [3] Boutari, C., & Mantzoros, C. S. (2022). A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic, appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*, 133, 155217.
- [4] Kirkland, J. L., & Tchkonja, T. (2020). Senolytic drugs: from discovery to translation. *Journal of internal medicine*, 288(5), 518-536.
- [5] Izquierdo, A. G., Crujeiras, A. B., Casanueva, F. F., & Carreira, M. C. (2019). Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later?. *Nutrients*, 11(11), 2704.
- [6] Lo, J. C., Ljubcic, S., Leibiger, B., Kern, M., Leibiger, I. B., Moede, T., ... & Spiegelman, B. M. (2014). Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. *Cell*, 158(1), 41-53.
- [7] Gómez-Banoy, N., Guseh, J. S., Li, G. E., Rubio-Navarro, A., Chen, T., Poirier, B., ... & Lo, J. C. (2019). Adipsin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. *Nature medicine*, 25(11), 1739-1747.
- [8] Kharitononkov, A., & Adams, A. C. (2014). Inventing new medicines: the FGF21 story. *Molecular metabolism*, 3(3), 221-229.

- [9] Fisher, F. M., & Maratos-Flier, E. (2016). Understanding the physiology of FGF21. *Annual review of physiology*, 78(1), 223-241.
- [10] Stojanov, S., Berlec, A., & Štrukelj, B. (2020). Host-microbiota interactions: Focus on the gut-adipose axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5709.
- [11] Cani, P. D., Osto, M., Geurts, L., & Everard, A. (2012). Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut microbes*, 3(4), 279-288.
- [12] Desjardins, P., & Conklin, D. (2010). NanoDrop microvolume quantitation of nucleic acids. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (45), 2565.
- [13] SPSS (2019). Statistical Packages of Social Sciences- SPSS/ IBM Statistics 26 step by step. 16th Edition. <https://doi.org/10.4324/9780429056765>.
- [14] Oleshchuk, O. M., & Loi, H. Y. (2017). Leptin resistance and type 2 diabetes. *International journal of medicine and medical research*, (3, Iss. 1), 15-21.
- [15] Hu, W., Zhu, H., & Gong, F. (2025). Leptin and leptin resistance in obesity: current evidence, mechanisms and future directions. *Endocrine Connections*, 14(9).
- [16] Saad, M. J. A., Santos, A., & Prada, P. O. (2016). Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology*, 31(4), 283-293.
- [17] Gruzdeva, O., Borodkina, D., Uchasova, E., Dyleva, Y., & Barbarash, O. (2019). Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 191-198.
- [18] Park, J. H., Nguyen, T. N., Shim, H. M., Yu, G. I., Ha, E. Y., & Cho, H. (2024). Identification of Adipsin as a Biomarker of Beta Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Medicine*, 13(23), 7351.
- [19] Milek, M., Moulla, Y., Kern, M., Stroh, C., Dietrich, A., Schön, M. R., ... & Guiu-Jurado, E. (2022). Adipsin serum concentrations and adipose tissue expression in people with obesity and type 2 diabetes. *International journal of molecular sciences*, 23(4), 2222.
- [20] Guo, D., Liu, J., Zhang, P., Yang, X., Liu, D., Lin, J., ... & Zhang, H. (2021). Adiposity measurements and metabolic syndrome are linked through circulating neuregulin 4 and adipsin levels in obese adults. *Frontiers in Physiology*, 12, 667330.
- [21] Zhang, X., Jiang, M., Zhang, X., Zuo, Y., Zhang, H., Zhang, T., ... & Sun, D. (2024). Adipsin improves diabetic hindlimb ischemia through SERPINE1 dependent angiogenesis. *Cardiovascular Diabetology*, 23(1), 429.
- [22] Geng, L., Lam, K. S., & Xu, A. (2020). The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(11), 654-667.
- [23] Yang, Z., Wang, Q., Liu, Y., Wang, L., Ge, Z., Li, Z., ... & Wu, C. (2023). Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clinical and Experimental Hypertension*, 45(1), 2195135.
- [24] Zhang, X., Yeung, D. C., Karpisek, M., Stejskal, D., Zhou, Z. G., Liu, F., ... & Xu, A. (2008). Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*, 57(5), 1246-1253.
- [25] Feingold, K. R., Grunfeld, C., Heuer, J. G., Gupta, A., Cramer, M., Zhang, T., ... & Kharitonov, A. (2012). FGF21 is increased by inflammatory stimuli and

- protects leptin-deficient ob/ob mice from the toxicity of sepsis. *Endocrinology*, 153(6), 2689-2700.
- [26] Flippo, K. H., & Potthoff, M. J. (2021). Metabolic messengers: FGF21. *Nature metabolism*, 3(3), 309-317.
- [27] Chakaroun, R. M., Massier, L., & Kovacs, P. (2020). Gut microbiome, intestinal permeability, and tissue bacteria in metabolic disease: perpetrators or bystanders?. *Nutrients*, 12(4), 1082.
- [28] Tilg, H., Zmora, N., Adolph, T. E., & Elinav, E. (2020). The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 20(1), 40-54.
- [29] Del Cornò, M., Aureli, A., Varano, B., & Conti, L. (2026). Endotoxins and Metabolic Endotoxemia in Obesity and Associated Noncommunicable Diseases: A Focus on Sex Differences. *Biomolecules*, 16(2), 226.
- [30] Mohammad, S., & Thiemermann, C. (2021). Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Therapeutic Strategies. *Frontiers in Immunology*, 11, 594150.
- [31] Chen, B., & Gautron, L. (2025). Gut-derived lipopolysaccharides and metabolic endotoxemia: a critical review. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 329(5), E746-E754.
- [32] Fuke, N., Sawada, S., Ito-Sasaki, T., Inoue, K. Y., Ushida, Y., Sato, I., ... & Suganuma, H. (2023). Relationship between Plasma Lipopolysaccharide Concentration and Health Status in Healthy Subjects and Patients with Abnormal Glucose Metabolism in Japan: A Preliminary Cross-Sectional Study. *J*, 6(4), 605-626.
- [33] Larsen, N., Vogensen, F. K., Van Den Berg, F. W., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., ... & Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS one*, 5(2), e9085.
- [34] Finucane, M. M., Sharpton, T. J., Laurent, T. J., & Pollard, K. S. (2014). A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PloS one*, 9(1), e84689.
- [35] Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., & Hardt, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, 18(1), 190-195.
- [36] Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., ... & Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761-1772.
- [37] Johnson, E. L., Heaver, S. L., Walters, W. A., & Ley, R. E. (2017). Microbiome and metabolic disease: revisiting the bacterial phylum Bacteroidetes. *Journal of Molecular Medicine*, 95(1), 1-8.
- [38] Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, 444(7122), 1027-1031.
- [39] Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Human gut microbes associated with obesity. *nature*, 444(7122), 1022-1023.
- [40] Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., ... & Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *nature*, 490(7418), 55-60.



- [41] Nehra, V., Allen, J. M., Mailing, L. J., Kashyap, P. C., & Woods, J. A. (2016). Gut microbiota: modulation of host physiology in obesity. *Physiology*, 31(5), 327-335.
- [42] Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., ... & Mohamadzadeh, M. (2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *hypertension*, 65(6), 1331-1340.
- [43] Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pesoa, S., Navarrete, P., & Balamurugan, R. (2020). The firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients?. *Nutrients*, 12(5), 1474.
- [44] Kasubuchi, M., Hasegawa, S., Hiramatsu, T., Ichimura, A., & Kimura, I. (2015). Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*, 7(4), 2839-2849.
- [45] Patloka, O., Komprda, T., & Franke, G. (2024). Review of the relationships between human gut microbiome, diet, and obesity. *Nutrients*, 16(23), 3996.