



جامعة الموصل

كلية العلوم

دور وعلاقة عامل نمو الخلايا الليفية 21 في مرضى مقاومة الأنسولين  
مع داء السكر النوع الثاني والسمنة

صفاء صباح محمد سليمان الحيالي

رسالة ماجستير

قسم الكيمياء / الكيمياء الحياتية

بإشراف

الأستاذة الدكتورة زكريا علي فتحي علوش

## المخلص

تضمن البحث دراسة سريرية لعامل نمو الخلايا الليفية 21 إذ قسمت الدراسة على قسمين:

- تضمن الجزء الأول تقدير مستوى (FGF21) في مصل دم أصحاء ظاهراً ومصابين بمقاومة الأنسولين مع داء السكر النوع الثاني والسمنة وأثبتت النتائج أن المعدل الطبيعي لمستوى (FGF21) كان  $(75.4 \pm 3.2)$  pg/ml في مصل دم مجموعة السيطرة ولكلا الجنسين ولفئات عمرية تتراوح بين (35-65) سنة كما أظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي في مستوى (FGF21) في مصل دم مجموعة مقاومة الأنسولين مع داء السكر النوع الثاني وكذلك مجموعة مقاومة الأنسولين مع السمنة مقارنة مع مجموعة السيطرة، وأظهرت النتائج تأثير مستوى الـ (FGF21) بالعمر ومؤشر كتلة الجسم بينما لوحظ عدم تأثره بالصيام والتدخين والجنس في كل من مجموعة السيطرة ومجموعتي مقاومة الأنسولين مع داء السكر النوع الثاني والسمنة، بالإضافة إلى ذلك تم تقدير (18) متغير سريرية في كل من مجموعة السيطرة ومجموعتي مقاومة الأنسولين مع داء السكر النوع الثاني والسمنة، وأظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي في تركيز كل من الكلوكوز والأنسولين ومعامل قياس مقاومة الأنسولين وحامض اليوريك والكوليسترول الكلي والكليسييريدات الثلاثية والبروتين الدهني الواطئ الكثافة والبروتين الدهني الواطئ الكثافة جداً ومعامل مسبب التعصدية و المالوندايالديهيد وفعالية كل من اللاكتوبيروكسيديز والبيروكسيديز واللائين امينوترانسفيريز والاسبارتيت امينوترانسفيريز بينما وُجد انخفاض معنوي في تركيز كل من معامل قياس وظيفة خلايا بيتا والبروتين الدهني العالي الكثافة وفعالية انزيم الأريل إستريز في كل من مجموعتي مقاومة الأنسولين مع داء السكر النوع الثاني والسمنة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة.

تمت دراسة العلاقة بين (FGF21) والمتغيرات السريرية المقاسة لدى مجموعة السيطرة ومجموعتي مقاومة الأنسولين، إذ تبين ارتباط (FGF21) بعلاقة طردية معنوية مع تركيز كل من الكلوكوز والأنسولين وحامض اليوريك والكوليسترول الكلي والكليسييريدات الثلاثية والبروتين الدهني الواطئ الكثافة والبروتين الدهني الواطئ الكثافة جداً ومعامل مسبب التعصدية وفعالية كل من اللاكتوبيروكسيديز والبيروكسيديز واللائين امينوترانسفيريز والأسبارتيت امينوترانسفيريز في مجموعة السيطرة ومجموعة مقاومة الأنسولين مع داء السكر النوع الثاني وكذلك مع تركيز المالوندايالديهيد في مجموعة مقاومة الأنسولين مع داء السكر النوع الثاني، كما لوحظ ارتباط (FGF21) بعلاقة طردية معنوية مع تركيز كل من الكلوكوز والأنسولين وحامض اليوريك والكوليسترول الكلي والكليسييريدات الثلاثية والبروتين الدهني الواطئ الكثافة والبروتين الدهني الواطئ الكثافة جداً ومعامل مسبب التعصدية والمالوندايالديهيد وفعالية اللاكتوبيروكسيديز في مجموعة مقاومة الأنسولين مع السمنة، ولوحظ ارتباط (FGF21) بعلاقة عكسية مع البروتين الدهني العالي

الكثافة في مجموعة السيطرة ومجموعتي مقاومة الأنسولين مع داء السكر النوع الثاني والسمنة وكذلك فعالية أنزيم الأريل إستريز في مجموعة مقاومة الأنسولين مع داء السكر النوع الثاني.

• تضمن الجزء الثاني عزل وتنقية (FGF21) من بلازما دم إنسان سليم ظاهرياً وذلك باستخدام الترسيب بكبريتات الأمونيوم ثم الفرز الغشائي وكروماتوغرافيا الترشيح الهلامي، وقد وُجدت حزمتان بروتينيتان للمحلول المائي لراسب كبريتات الأمونيوم بتثبع (75%) لبلازما الدم بتقنية الترشيح الهلامي باستخدام مادة الهلام (Sephadex G-75)، إذ لوحظ أن الحزمة البروتينية الثانية (B) تمتلك أعلى مستوى لـ (FGF21) وأن عدد مرات تنقية (الحزمة B) الممثلة لـ (FGF21) بعد عملية الترشيح الهلامي قد ازدادت بمقدار (39.5) مرة عن بلازما الدم كما أن التركيز النوعي لـ (FGF21) (الحزمة B) قد إزداد إلى (43.4 pg/mg) عن بلازما الدم وبنسبة استعادة بلغت (54.5).

بالإضافة الى ذلك تم استخدام تقنية الهجرة الكهربائية للكشف عن نقاوة (FGF21) (الحزمة B)، إذ ظهرت حزمة واحدة مفردة لـ (FGF21) (الحزمة B) باستعمال تقنية الهجرة الكهربائية، كما تم ايجاد الوزن الجزيئي التقريبي لـ (FGF21) باستعمال كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي والهجرة الكهربائية والذي بلغ (  $19900 \pm$  ) (200 دالتون و(21700) دالتون على التوالي، كما تبين أن (FGF21) يتكون من متعدد الببتيد لا يرتبط بمجموعة سكرية.

## Summary

The research included a clinical study of fibroblast growth factor21 (FGF21) which divided into two parts:

The first part included an estimation the level of FGF21 in serum of apparently healthy and patients of insulin resistance with diabetic type II and obesity, the results showed that the normal range for FGF21 level was ( $75.4 \pm 3.2$  pg/ml) in serum of the control group for both sexes; their ages range between (35-65) years, also the results showed increase FGF21 level in serum of insulin resistance two groups with diabetic type II and obesity compared with the control group, and the results showed that the level of FGF21 was affected by age and body mass index, While it was not affected by fasting, smoking and sex in both the control group and insulin resistance two group with diabetic type II and obesity, in addition, (18) clinical parameter were estimated in both the control group and insulin resistance two group, also the results showed significantly increase the concentration of glucose, insulin, Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), uric acid, total cholesterol, triglycerides, low Density lipoprotein-Cholesterol, very low density lipoprotein-cholesterol, atherogenic index, malondialdehyde, activity of peroxidase, lactoperoxidase, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, While there were significant decrease in concentration of high density lipoprotein-cholesterol, homeostasis model assessment for beta-cell function (HOMA- $\beta$ ) and activity of arylesterase in both insulin resistance groups with type II diabetic and obesity compared with the control group.

Correlation study was performed between FGF21 and some clinical parameters in the healthy and two insulin resistance groups , the results showed positive significant correlation between FGF21 level and the concentration of glucose, insulin, uric acid , total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein-cholesterol , very low density lipoprotein-cholesterol , atherogenic index, activity of peroxidase and lactoperoxidase, aspartate aminotransferase and alanine

aminotransferase in control group and insulin resistance with type II diabetic group, and with malondialdehyde in insulin resistance group with type II diabetic group, also the results showed FGF21 level has positive significant correlation with the concentration of glucose, insulin, uric acid, total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein-cholesterol, very low density lipoprotein-cholesterol, atherogenic index, malondialdehyde and activity of lactoperoxidase in insulin resistance with obesity group. While a negative significant correlation between FGF21 level with high density lipoprotein-cholesterol in control group and insulin resistance two group with type II diabetic and obesity, also with activity of aryl esterase enzyme in insulin resistance with type II diabetic groups.

Second part of the study included an isolation and partial purification of FGF21 from a normal human plasma using ammonium sulfate sedimentation, dialysis and gel filtration chromatography using sephadex G-75, the results showed that the second protein pack (B) had the highest level of FGF21 and the number of times of purification of the pack representing FGF21 after the gel filtration process has increased by (39.5) times than plasma, and the specific concentration of FGF21 (pack B) increased to (43.4 pg/mg) than plasma with a recovery rate of (54.5).

In addition, electrophoresis technique was used to detect the purity of FGF21 (pack B) where a single band appeared for FGF21 (pack B) using electrophoresis technique, the approximate molecular weight of FGF21 was also found using gel filtration chromatography and electrophoresis, which was (19900±200) Dalton and (21700) Dalton respectively, and found that FGF21 consists of a polypeptide that is not bound to a glycosyl group.

**University of Mosul**  
**College of Science**



**Role and Relationship of Fibroblast Growth  
Factor21 in Patients with Insulin Resistance with  
Type 2 Diabetes and Obesity**

**Safaa Sabah Mohammad Sulaiman**

M.Sc. Thesis

**Department of Chemistry / Biochemistry**

**Supervised by**

**Professor Dr. Thikra Ali Fathi Allwsh**

1442 A.H.

2020 A.D.