

## ارتباط نوروپتید اسپکسین و عوامل خطر قلبی و عروقی در کودکان و نوجوانان: یک مرور نظام‌مند

یاسمن خورشیدی<sup>id</sup>، دکتر گلاله اصغری<sup>id</sup>، دکتر پروین میرمیران<sup>id</sup>

گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، نشانی  
مکتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، شهرک قدس (غرب)، بلوار شهید فرحزادی، خیابان شهید حافظی (ارغوان غربی)، پلاک ۷، دکتر  
گلاله اصغری؛ e-mail: g\_asghari@hotmail.com

### چکیده

**مقدمه:** اسپکسین، یک نوروپتید جدید با عملکردهای فیزیولوژیک متنوع است که می‌تواند یک بیومارکر ارزیابی خطر بیماری‌های قلبی عروقی باشد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط غلظت سرمی اسپکسین و عوامل خطر قلبی و عروقی در کودکان و نوجوانان بود. **مواد و روش‌ها:** جستجو برای جمع‌آوری مطالعات در بازه زمانی ژانویه ۲۰۰۷ تا مارچ ۲۰۲۱ در پایگاه‌های داده‌ی پابمد، امبیس و اسکوپوس انجام شد. کلید واژه‌های "neuropeptide Q" و "spexin" همراه با کلیدواژه-های مرتبط با دیابت، التهاب، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی عروقی برای جستجو مورد استفاده قرار گرفتند. **یافته‌ها:** ۱۱ مقاله با متن کامل وارد مطالعه شدند. در ۶ مطالعه سطح اسپکسین در کودکان و نوجوانان چاق کمتر از افراد با وزن طبیعی بود که در ۴ مطالعه این اختلاف معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) بود. شش مطالعه رابطه معکوس اسپکسین با مقاومت به انسولین را مشاهده کردند؛ اما با گلوکز همبستگی مشاهده نشد. در رابطه با التهاب نتایج متناقض بود، لیکن همبستگی مثبت اسپکسین با عوامل ضدالتهابی، نشانه‌ای از اثرات ضد التهابی این نوروپتید بود. پنج مطالعه در رابطه با اسپکسین و بیماری‌های قلبی عروقی، مانند فشارخون، انجام شده بود که سه مطالعه نشان‌دهنده نقش مثبت اسپکسین در سلامت قلب و عروق بود. هم‌چنین یک مطالعه اثر اسپکسین را در سندرم متابولیک بررسی کرده بود و نقش محافظت‌کننده اسپکسین را نشان می‌داد. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد این نوروپتید اثر مثبت بر وضعیت متابولیک، بخصوص کنترل وزن و مقاومت به انسولین در کودکان و نوجوانان داشته باشد.

### واژگان کلیدی: اسپکسین، عوامل خطر قلبی و عروقی، چاقی، کودکان، نوجوانان

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۶/۳۱ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۰/۹/۲۷ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۰/۱۲

### مقدمه

بزرگسالی افزایش می‌دهد.<sup>۱</sup> بافت چربی به عنوان یک اندام درون‌ریز پیچیده شناخته می‌شود و سلول‌های چربی با ترشح ادیپوکین‌ها؛ در ایمنی، التهاب، اشتها و سایر عملکردهای بیولوژیک نقش دارند.<sup>۲</sup> تجمع بیش از حد چربی در کودکی با اختلال در عملکرد بافت چربی و تغییر در ترشح ادیپوکین‌ها و به دنبال آن التهاب و مقاومت به انسولین همراه است.<sup>۳</sup> یکی از ژن‌هایی که بیشترین کاهش بیان را در بافت چربی افراد چاق نشان داده است، ژن

چاقی کودکان و نوجوانان، به عنوان یکی از چالش‌های سلامت قرن، در ۴۰ سال اخیر بطور چشمگیر افزایش یافته و به سطح پاندمیک رسیده است.<sup>۴</sup> چاقی در دوران کودکی با عوامل خطر کاردیومتابولیک؛ مانند آترواسکلروز، دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین، دیس لیپیدمی، فشارخون بالا و کبدچرب همراه است.<sup>۵</sup> چاقی بطور قابل توجهی مرگ و میر و عوارض ناشی از بیماری‌های کاردیومتابولیک را در

## مواد و روش‌ها

جستجو برای جمع‌آوری مطالعات در بازه زمانی اول ژانویه ۲۰۰۷ تا ۲ مارچ ۲۰۲۱ در پایگاه‌های داده‌ی پابمد<sup>iv</sup>، امبیس<sup>v</sup> و اسکوپوس<sup>vi</sup> انجام شد. کلید واژه‌های "neuropeptide Q" و "spexin" همراه با کلید واژه‌های مرتبط با دیابت، التهاب، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی عروقی برای جستجو مورد استفاده قرار گرفتند (پیوست ۱). مقاله‌ها حاصل از جستجو به نرم‌افزار اندنوت<sup>vii</sup> (ویراست XV,8) منتقل و ذخیره شدند. سپس مطالعات استخراج شده با بررسی عنوان و چکیده و بر اساس معیارهای مطالعه، انتخاب شدند. معیارهای انتخاب مقاله‌ها در این مطالعه شامل: مطالعات تحقیقاتی مداخله‌ای و مشاهده‌ای مقطعی، طولی و مورد-شاهدی بودند و مطالعات سلولی و مولکولی، حیوانی، مروری، متا آنالیز و مطالعات تکراری با استفاده از نرم‌افزار Endnote شناسایی و حذف شدند و همچنین ۲ مقاله تکراری نیز در بررسی چکیده‌ها شناسایی و حذف شدند. مطالعات با شرکت‌کنندگان گروه سنی کودک و نوجوان (بنا بر تقسیم‌بندی سنی آکادمی اطفال آمریکا زیر ۲۱ سال در نظر گرفته شده است.<sup>۱۶</sup>) هر دو جنس وارد مطالعه شدند و افراد با گروه سنی نوزادان، بزرگسال، زنان باردار یا شیرده از مطالعه خارج شدند. تمام مقاله‌هایی که غلظت سرمی نوروپپتید اسپکسین را مورد بررسی قرار داده بودند وارد مطالعه شدند. پیامد مورد بررسی مطالعه عوامل خطر قلبی عروقی می‌باشد و چهار پیامد اصلی مورد بررسی دیابت، التهاب، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی عروقی و عوامل مرتبط با آنها بود.

بعد از انتخاب مقاله‌ها بر اساس معیارهای مطالعه، ارزیابی کیفی مقاله‌ها با استفاده از مقیاس نیوکاسل-اوتاوا<sup>viii</sup>،<sup>viii</sup> توسط دو محقق مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به مقاله‌های وارد شده به مطالعه، ارزیابی مطالعات مقطعی، کوهورت و مورد-شاهدی انجام شد. در این مقیاس؛ از نظر فرآیند انتخاب نمونه (شامل: گویا بودن نمونه، حجم نمونه، تعریف گروه‌های مورد مطالعه و روش‌های

کدکننده اسپکسین<sup>i</sup> می‌باشد.<sup>v</sup> اسپکسین، که به عنوان نوروپپتید Q<sup>ii</sup> نیز شناخته می‌شود، یکی از پپتیدهایی است که عمدتاً در بافت چربی انسان تولید می‌شود. ژن کدکننده این پپتید بر روی بازوی کوتاه کروموزم ۱۲ قرار دارد و در سال ۲۰۰۷ در ژنوم انسان شناسایی شد.<sup>۸</sup> پیش‌ساز نوروپپتید اسپکسین از ۱۱۶ آمینواسید و پپتید بالغ و عملکردی آن از ۱۴ آمینواسید تشکیل شده است.<sup>۹</sup> اسپکسین در سیستم عصبی مرکزی و بافت‌های محیطی مختلف یافت می‌شود. در انسان بیان اسپکسین در بافت‌های اپیتلیال و اندوکراین؛ مانند پوست، ریه، روده، کبد، پانکراس و تیروئید، غده فوق کلیه، چربی احشایی و کلیه نیز مشاهده شده است.<sup>۱۰</sup> با توجه به این که اسپکسین به شدت بین گونه‌ها حفاظت شده است<sup>۸</sup> و توزیع گسترده‌ای در بافت‌های مختلف دارد، به نظر می‌رسد عملکردهای فیزیولوژیک متنوعی داشته باشد. اسپکسین می‌تواند در گردش خون عمومی به عنوان سیگنال غدد درون‌ریز، و در سیستم عصبی؛ به عنوان انتقال‌دهنده عصبی نقش داشته باشد. نقش‌های احتمالی در حرکت دستگاه گوارش، تعادل انرژی و کاهش وزن، برداشت اسیدهای چرب، هموستاز گلوکز، عملکردهای قلبی عروقی و کنترل اشتها، بر اساس مطالعات برای آن پیشنهاد شده است.<sup>۱۱،۱۲</sup> مطالعه مروری بهروز و همکاران نشان داد که اسپکسین اثرات مثبتی بر وضعیت متابولیک فرد دارد<sup>۱۳</sup> و از طرفی مطالعه مروری کومار<sup>iii</sup> و همکاران بیان کرده است که اسپکسین می‌تواند یک بیومارکر ارزیابی خطر عوامل خطر قلبی عروقی باشد.<sup>۱۴</sup> با توجه به این که پیشرفت بیماری قلبی عروقی در کودکان چاق بصورت خاموش صورت می‌گیرد، شناسایی بیومارکرها برای ارزیابی پیش‌آگهی‌های بیماری‌های قلبی و عروقی حائز اهمیت است.<sup>۱۵</sup> تا جایی که بررسی‌های ما نشان می‌دهد، تاکنون مرور سیستماتیک، با تمرکز بر ارتباط نوروپپتید اسپکسین با عوامل خطر قلبی و عروقی در کودکان و نوجوانان، انجام نشده است. این مطالعه مروری با هدف ارزیابی مطالعات مشاهده‌ای و مداخله‌ای موجود، که ارتباط غلظت سرمی نوروپپتید اسپکسین و عوامل خطر قلبی و عروقی را در کودکان و نوجوانان بررسی کرده‌اند، انجام می‌شود.

iv -PubMed

v- Embase

vi -Scopus

vii -Endnote

viii -Newcastle Ottawa Scale

i -Spexin

ii -Neuropeptide Q

iii -Kumar, s.

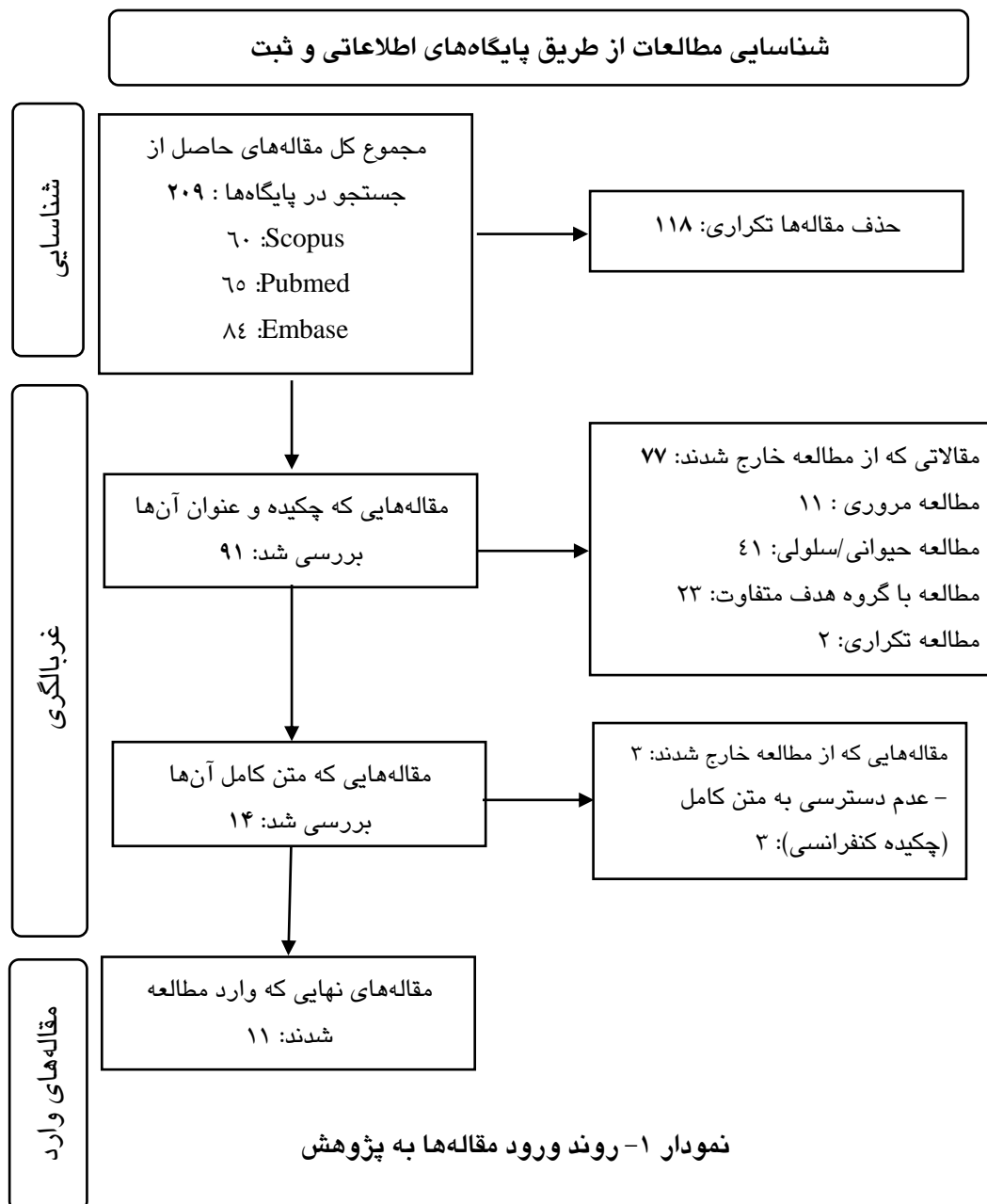
عنوان ۹۱ مقاله باقی مانده با توجه به معیارهای انتخاب مقاله‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. هفتاد و هفت مقاله در این مرحله از مطالعه خارج و در نهایت با توجه به این که برای ۳ مقاله امکان دسترسی به متن کامل وجود نداشت (چکیده کنفرانس بودند)، ۱۱ مقاله تحقیقاتی با متن کامل وارد مطالعه شدند (نمودار ۱).

نتیجه ارزیابی کیفی مطالعات در جدول ۲ آورده شده است. هیچ مطالعه‌ای امتیاز کمتر از ۴ دریافت نکرد و بیشتر مطالعات بالای ۵ امتیاز داشتند.

اندازه‌گیری)، مقایسه‌پذیری (شامل: کنترل عوامل مخدوشگر در مطالعه) و نتایج و پیامدهای مطالعه (شامل: آزمون‌های آماری، روش اندازه‌گیری و ارزیابی پیامدها)، مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. در امتیازبندی مقاله‌ها بر اساس این مقیاس، برای مطالعات مقطعی ۰-۴ امتیاز نامطلوب، ۵-۶ امتیاز رضایت‌بخش، ۷-۸ امتیاز خوب و ۹-۱۰ امتیاز بسیار خوب تلقی می‌گردند. در رابطه با مطالعات کوهورت و مورد-شاهدی، حداکثر امتیاز ۹ می‌باشد.

## یافته‌ها

با جستجو در پایگاه‌های ذکر شده، ۲۰۹ مقاله یافت شد. از این تعداد ۱۱۸ مقاله تکراری حذف شدند. سپس چکیده و



## جدول ۱- مقاله‌های مرتبط با اسپکسین و عوامل خطر قلبی و عروقی در کودکان و نوجوانان

نویسنده اول / سال / محل مطالعه / منبع	طراحی مطالعه	هدف مطالعه	ویژگی افراد مورد مطالعه	پیامد و فاکتورهای مورد بررسی	یافته‌ها
۱ کومار ۲۰۱۶ آمریکا <sup>۲۸</sup>	مقطعی	ارتباط بین سطح سرمی اسپکسین با چاقی و فاکتورهای کاردیومتابولیک	۶۹ دختر و پسر نوجوان با میانگین سنی ۱۵/۳	غلظت اسپکسین، لپتین، انسولین، گلوکز، ادیپونکتین، CRP	۵ نفر چاق و ۱۸ نفر با وزن طبیعی بودند. میانه غلظت اسپکسین سرم افراد چاق ۰/۳۳ و افراد با وزن طبیعی ۰/۴۴ نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش شد (p=۰/۰۲). OR: شانس چاقی در افرادی که در چارک اول اسپکسین قرار دارند ۵/۲۵ برابر افراد در چارک چهارم اسپکسین می‌باشند. در این مطالعه بین اسپکسین و سن، جنس، انسولین ناشتا، سطح گلوکز، آدیپوکتین‌ها، CRP و لپتین همبستگی مشاهده نشد.
۲ هاجز ۲۰۱۸ آمریکا <sup>۲۹</sup>	مورد-شاهدی	ارتباط بین سطح سرمی اسپکسین با چاقی، دیابت و سایر فاکتورهای کاردیومتابولیک	۴۴ دختر و پسر نوجوان با میانگین سنی ۱۶ -گروه مورد: ۱۰ نفر چاق و ۱۲ نفر چاق و مبتلا به دیابت -گروه شاهد: ۲۲ نفر با وزن طبیعی	غلظت اسپکسین، درصد چربی بدن، انسولین، گلوکز، تری‌گلیسرید، LDL، HDL، TC، فشارخون، سیستولیک و دیاستولیک	بین سطوح اسپکسین گروه‌های افراد با وزن نرمال، افراد چاق و افراد چاق مبتلا به دیابت تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. بین ترکیب بدن، چربی بدن، حساسیت به انسولین، سطح قند خون، پروفایل لیپید خون با اسپکسین همبستگی مشاهده نشد. تغییری در اسپکسین سرم با بالا رفتن گلوکز سرم در تست تحمل گلوکز مشاهده نشد.
۳ کومار ۲۰۱۸ آمریکا <sup>۲۹</sup>	مقطعی	رابطه بین اسپکسین و لپتین همراه با نشانگرهای زیستی خاص قلبی و عروقی و عملکرد اندوتلیال در نوجوانان مبتلا به چاقی	۱۹ دختر و پسر نوجوان چاق با میانگین سنی ۱۵/۸ (۱۱ نفر دچار چاقی شدید)	غلظت اسپکسین، لپتین، انسولین، گلوکز، پروفایل لیپیدی، ادیپونکتین CRP	میانه غلظت سرمی ۰/۳۸ نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش شد. -غلظت اسپکسین در گروه ۱ "اسپکسین بالا و لپتین پائین"، ۰/۶۳ نانوگرم در میلی‌لیتر و در گروه ۲ "اسپکسین پائین و لپتین بالا"، ۰/۳۱ نانوگرم در میلی‌لیتر می‌باشد (P=۰/۰۰۴). افراد با "اسپکسین پائین و لپتین بالا" دارای مقادیر بالاتر hs-CRP و انسولین نسبت به افراد "اسپکسین بالا و لپتین پائین" می‌باشند. -اسپکسین با گلوکز ناشتا، HOMA-IR، لیپیدها، ادیپونکتین‌ها و فشارخون همبستگی نداشت. -اسپکسین سرم با لپتین همبستگی معکوس داشت (r=-۰/۰۵).
۴ کومار ۲۰۱۸ آمریکا <sup>۳۳</sup>	طولی	رابطه اسپکسین سرم با فاکتورهای خطر دیابت در افراد چاق و اثر جراحی باریاتریک بر غلظت سرمی اسپکسین	۱۲ دختر نوجوان دچار چاقی شدید با میانگین سنی ۱۶/۷ کاندید جراحی باریاتریک	غلظت اسپکسین HOMA-IR ادیپونکتین	-سطح اسپکسین پایه با HOMA-IR (r=-۰/۷۹۶، p<۰/۰۰۱) و با ادیپونکتین با وزن مولکولی بالا (r=۰/۶۹۱، p=۰/۰۱۱) همبستگی داشت. -میانگین غلظت اسپکسین سرم در ابتدا ۰/۲۴۷ نانوگرم در میلی‌لیتر، ۶ ماه بعد ۰/۳۳ و ۱۲ ماه بعد به ۰/۲۹۲۶ نانوگرم در میلی‌لیتر رسید (این افزایش هم در ۶ ماه اول و هم در ۱۲ ماه معنی‌دار است) -تغییرات غلظت اسپکسین پایه تا ۶ ماه با تغییرات BMI فرد در همین بازه همبستگی داشت (r=۰/۷۷، p=۰/۰۰۷).

ادامه جدول ۱

۵	چن ۲۰۱۹ چین <sup>۲۷</sup>	مورد - شاهدی	رابطه اسپکسین سرم با اختلالات مرتبط با چاقی بویژه مقاومت به انسولین	۷۲ دختر و پسر کودک با میانگین سنی ۸/۳۷	غلظت اسپکسین، انسولین، گلوکز، HOMA-IR، HOMA-beta، پروفایل لیپیدی	-غلظت اسپکسین در افراد چاق ۰/۲۸۳ نانوگرم در میلی لیتر و در افراد با وزن طبیعی ۰/۳۰۵ نانوگرم در میلی لیتر گزارش شد (P<۰/۰۵).
				گروه مورد: ۴۰ نفر چاق گروه شاهد: ۳۲ نفر با وزن طبیعی	فشارخون سیستولیک و دیاستولیک	-غلظت اسپکسین در افراد دچار مقاومت به انسولین ۰/۲۶۲ نانوگرم در میلی لیتر و در افراد بدون مقاومت به انسولین ۰/۲۹۷ نانوگرم در میلی لیتر گزارش شد (P<۰/۰۵).
						-غلظت اسپکسین سرم در افراد چاق با سطح فشار خون سیستولیک $r=0/56$ ، فشارخون دیاستولیک $r=0/59$ ، سطح انسولین ناشتا $r=0/69$ ، HOMA-IR $r=0/66$ ، $p<0/01$ ، شاخص انسولینوژنیک $r=0/63$ ، $p<0/05$ ، HOMA- $\beta$ $r=0/68$ ، $p<0/01$ و تری گلیسیریدها $r=0/65$ ، $p<0/01$ ارتباط منفی و معنی داری داشت.
۶	باکوپولو ۲۰۱۹ یونان <sup>۲۸</sup>	مورد - شاهدی	وضعیت اسپکسین سرم در افراد چاق و با وزن طبیعی و رابطه‌ی آن با فاکتورهای متابولیک	۸۰ دختر نوجوان با میانگین سنی ۱۶/۲۳	غلظت اسپکسین BMI، پروفایل لیپیدی، گلوکز، انسولین، CRP، HOMA-IR، لیپوپروتئین (A)	-غلظت اسپکسین در افراد چاق ۰/۲۶ نانوگرم در میلی لیتر و در افراد سالم ۰/۲۸ نانوگرم در میلی لیتر گزارش شد (p=۰/۳۷۸).
				گروه مورد: ۲۵ نفر چاق و اضافه وزن گروه شاهد: ۵۵ نفر با وزن طبیعی		-اسپکسین با BMI و درصد چربی بدن، انسولین، HOMA-IR، گلوکز، CRP، کلسترول، HDL و LDL همبستگی نداشت.
						-اسپکسین با لیپوپروتئین A $r=0/46$ ، $r=0/42$ (p=۰/۰۴۶) همبستگی مثبت و معنی دار داشت.
۷	بهروز ۲۰۲۰ ایران <sup>۲۹</sup>	مورد - شاهدی	وضعیت اسپکسین سرم در افراد چاق و با وزن طبیعی و رابطه‌ی آن با عوامل خطر مرتبط با چاقی	۹۰ دختر و پسر کودک و نوجوان با میانگین سنی ۱۳/۷۳	غلظت اسپکسین BMI، درصد چربی بدن، پروفایل لیپیدی، گلوکز، CRP، HOMA-IR، اینترلوکین-1 $\beta$ و اینترلوکین-۱۰	-غلظت اسپکسین در افراد چاق ۰/۱۲۰ نانوگرم در میلی لیتر و در افراد سالم ۰/۱۴۵ نانوگرم در میلی لیتر گزارش شد (p=۰/۰۳).
				گروه مورد: ۴۵ نفر چاق گروه شاهد: ۴۵ نفر با وزن طبیعی		-بین سطوح اسپکسین با TC، FBG، LDL، HDL، TG، CRP، اشتها، سن، جنس و مرحله بلوغ همبستگی مشاهده نشد.
						-ارتباط مثبت و معنی داری بین اسپکسین و سطح اینترلوکین-۱ $\beta$ سرم $r=0/84$ ، $p<0/001$ ، اینترلوکین-۱۰ $r=0/74$ ، $p=0/001$ ، ارتباط منفی معنی داری بین انسولین $r=0/26$ ، $p=0/011$ و HOMA-IR $r=0/26$ ، $p=0/013$ مشاهده شد.
						-غلظت‌های بالای اسپکسین (سهک سوم) اثر محافظتی بر چاقی دارد. (model 2 adjusted OR= 0/22, Ptrend=0/03)
۸	صالح ۲۰۲۰ عراق <sup>۳۰</sup>	مورد - شاهدی	وضعیت اسپکسین سرم در کودکان چاق و با وزن طبیعی	۴۰ دختر و پسر کودک با میانگین سنی ۹ سال	غلظت اسپکسین	-غلظت اسپکسین در افراد چاق ۱/۱۱۹ نانوگرم در میلی لیتر و در افراد سالم ۴/۴۱۰ نانوگرم در میلی لیتر گزارش شد (P<۰/۰۵).
				گروه مورد: ۲۰ نفر چاق گروه شاهد: ۲۰ نفر با وزن طبیعی		

## ادامه جدول ۱-

۹	بهر روز ۲۰۲۱ ایران <sup>۲۰</sup>	مقطعی	رابطه اسپکسین سرم با سندرم متابولیک و اجزای مرتبط با آن	۹۰ دختر و پسر کودک و نوجوان با میانگین سنی ۱۳/۹۱	غلظت اسپکین، فشار خون، درصد چربی بدن، پروفایل لیپیدی، انسولین، گلوکز، دریافت درشت‌مغذی‌ها	۱۴- نفر چاق و مبتلا به سندرم متابولیک و ۷۶ نفر بدون سندرم متابولیک (۲۱ نفر چاق و ۴۵ نفر با وزن طبیعی) بودند. -غلظت اسپکسین در افراد مبتلا به سندرم متابولیک ۰/۱۱۴ نانوگرم در میلی‌لیتر و در افراد سالم ۰/۱۴۰ نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش شد ( $p > 0/05$ ). غلظت اسپکسین در افراد با درصد چربی بدن بالا ۰/۱۱۹ نانوگرم در میلی‌لیتر و در افراد با درصد چربی بدن طبیعی ۰/۱۷۹ نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش شد ( $P < 0/05$ ). غلظت اسپکسین در افراد با فشار خون بالا ۰/۱۱۳ نانوگرم در میلی‌لیتر و در با فشار خون طبیعی ۰/۱۴۱ نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش شد ( $P < 0/05$ ). غلظت‌های بالای اسپکسین (سهک سوم) اثر محافظتی بر سندرم متابولیک دارد. (model 2 adjusted OR= 0/1, Ptrend=0/03)
۱۰	صلاح ۲۰۲۱ مصر <sup>۱۹</sup>	مورد- شاهدی	وضعیت اسپکسین سرم در کودکان چاق و با وزن طبیعی و ارتباط آن با فاکتورهای قلبی و عروقی	۸۰ دختر و پسر کودک و نوجوان با میانگین سنی ۱۰/۵ گروه مورد: ۴۰ نفر چاق گروه شاهد: ۴۰ نفر با وزن طبیعی	غلظت اسپکین BMI و BMI-Z score فشار خون پروفایل لیپیدی HOMA-IR، انسولین، گلوکز، AD، ASI	-میانگین غلظت اسپکسین در افراد چاق ۰/۲۸۴ نانوگرم در میلی‌لیتر و در افراد با وزن طبیعی ۰/۶۲۸ نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش شد ( $P = 0/004$ ). -بین غلظت سرمی اسپکسین با سن، TG، کلسترول، HDL و LDL همبستگی مشاهده نشد. -بین اسپکسین با BMI Z-score ( $r = -0/661$ ، $p < 0/001$ )، فشارخون، فشارخون سیستولیک ( $r = -0/641$ ، $p < 0/001$ ) و دیاستولیک ( $r = -0/427$ ، $p < 0/001$ )، HOMA-IR ( $r = -0/349$ ، $p = 0/028$ )، ASI ( $r = -0/289$ )، اسپکسین AD ( $r = 0/612$ ، $p < 0/001$ ) همبستگی مثبت و معنی‌دار در کودکان چاق داشت. -میانگین غلظت اسپکسین در نوجوانان انورکسیای حاد ۰/۳۸ نانوگرم در میلی‌لیتر و در گروه کنترل ۰/۴۷ نانوگرم در میلی‌لیتر می‌باشد که این اختلاف معنی‌دار می‌باشد ( $p < 0/03$ ).
۱۱	پانیاس ۲۰۱۹ لهستان <sup>۲۴</sup>	طولی	بررسی رابطه‌ی نوروپتید اسپکسین با بی‌اشتهایی عصبی	۷۶ نوجوان مبتلا به انورکسیا نروزا حاد بستری در بیمارستان با میانگین سنی ۱۵/۴۴ ۱۵ نوجوان دختر سالم به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند.	غلظت اسپکسین سرم	

اختصارات: ASI: aortic stiffness index، نمایه سختی آورتیک، AD: aortic dispensability، انعطاف‌پذیری آورتیک، HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance، ارزیابی مدل هوموستاتیک برای مقاومت به انسولین، BMI: body mass index، نمایه توده بدنی، HOMA-beta: homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function، ارزیابی مدل هوموستاتیک برای عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، LDL: low density lipoprotein، لیپوپروتئین با چگالی پائین، HDL: high density lipoprotein، لیپوپروتئین با چگالی بالا، CRP: C-reactive protein، fasting blood glucose: FBG، قند خون ناشتا، TC: total cholesterol، کلسترول تام، TG: triglyceride، تری‌گلیسرید، OR: odds ratio، نسبت شانسی

جدول ۲- ارزیابی کیفیت مقاله‌های وارد شده به مطالعه با استفاده از مقیاس نیوکاسل-اوتاوا

منبع	مطالعه مقطعی	فرآیند انتخاب		مقایسه پذیری		نتایج	امتیاز
		حجم نمونه	عدم پاسخ‌دهی	ثابت و تعیین مواجهه	کنترل عوامل مخدوشگر		
۲۸	کومار، ۲۰۱۶	*		*		**	*
۲۹	کومار، ۲۰۱۸			**		**	*
۳۰	بهروز، ۲۰۲۱	*		**		**	*
مطالعه کوهورت		فرآیند انتخاب		مقایسه پذیری		نتایج	
	گویا و نماینده بودن گروه مواجهه داشته	انتخاب گروه مواجهه نداشته	ثابت و تعیین مواجهه	عدم وجود پیامد مد نظر در ابتدای مطالعه	کنترل عوامل مخدوشگر	ارزیابی پیامد	کفایت مدت پی‌گیری جهت رخ دادن کفایت پی‌گیری گروه‌ها
۳۳	کومار، ۲۰۱۸		*	*	*	*	*
۳۴	پانیاس، ۲۰۱۹	*	*	*	**	*	*
مطالعه مورد-شاهدی		فرآیند انتخاب		مقایسه پذیری		مواجهه	
	کفایت تعریف مورد‌ها	گویا و نماینده بودن گروه مورد	انتخاب گروه کنترل	تعریف گروه کنترل	کنترل عوامل مخدوشگر	تعیین مواجهه	روش تشخیص مشابه در دو گروه مورد و شاهد
۳۱	هاجز، ۲۰۱۸	*		*		*	*
۳۷	چن، ۲۰۱۹	*		*	*	*	*
۳۲	باکوپولو، ۲۰۱۹	*	*	*		*	*
۳۶	بهروز، ۲۰۲۰	*		*	**	*	*
۳۰	صالیح، ۲۰۲۰	*		*		*	*
۱۹	صلاح، ۲۰۲۱	*	*	*	**	*	*

HOMA-IR و غلظت گلوکز اختصاص داشتند. ۱۹،۲۲،۲۳،۲۶،۲۸،۲۹ در مطالعه کومار و همکاران در سال ۲۰۱۸، شانس داشتن "اسپکسین پایین و لپتین بالا" در افراد با غلظت انسولین بالا بیشتر از افراد با غلظت انسولین پائین بوده است.<sup>۲۹</sup> کومار<sup>v</sup> و همکاران در این مطالعه و مطالعه پیشین، در سال ۲۰۱۶، همبستگی بین اسپکسین با گلوکز ناشتا، انسولین و HOMA-IR مشاهده نکردند.<sup>۲۸،۲۹</sup> در مجموع، HOMA-IR در ۴ مطالعه با اسپکسین همبستگی منفی و معنی‌دار داشته است.<sup>۱۹،۲۲،۲۶،۲۷</sup> در مورد انسولین، در ۲ مطالعه همبستگی منفی مشاهده شده<sup>۲۶،۲۷</sup> و در ۳ مطالعه همبستگی مشاهده نشده است.<sup>۲۱،۲۲،۲۸</sup> در مطالعه هاجز<sup>vi</sup> و همکاران، سطح اسپکسین در کودکان مبتلا به دیابت، تفاوت معنی‌داری با افراد سالم نداشت. همچنین، همبستگی با حساسیت انسولین مشاهده نشد. در این مطالعه با دریافت گلوکز و بالا رفتن قند خون، طی تست تحمل گلوکز نیز، تغییر قابل توجهی در سطح اسپکسین ایجاد نگردید.<sup>۳۱</sup> در مطالعه چن<sup>vii</sup> و همکاران، سطح اسپکسین سرم در کودکان چاق مقاوم به انسولین نسبت به کودکان چاق غیر مقاوم به انسولین بطور معنی‌داری کمتر بود. ( $P < 0.05$ ) همچنین در این مطالعه، همبستگی غلظت اسپکسین علاوه بر HOMA-IR، با HOMA-beta<sup>viii</sup> (ارزیابی مدل هوموستاتیک برای عملکرد سلول‌های بتای پانکراس)، انسولین ناشتا و شاخص انسولینوژنیک<sup>ix</sup> هم بررسی و همبستگی منفی و معنی‌دار مشاهده شد. غلظت اسپکسین با گلوکز ناشتا همبستگی نداشت.<sup>۲۷</sup> در هیچ یک از مطالعات مورد بررسی، همبستگی بین اسپکسین با گلوکز خون مشاهده نشد.

#### اسپکسین و بیماری‌های قلبی و عروقی

در پنج مطالعه ارتباط فشارخون سیستولیک<sup>x</sup> و دیاستولیک<sup>xi</sup> با غلظت اسپکسین بررسی شد.<sup>۱۹،۲۱،۲۵،۲۷،۲۹</sup> در دو مطالعه همبستگی مشاهده نشد.<sup>۲۱،۲۹</sup> در مطالعه چن<sup>i</sup> و همکاران بین اسپکسین و فشارخون دیاستولیک ( $r = -0.09$ ) و سیستولیک ( $r = -0.06$ ) همبستگی منفی و معنی‌دار مشاهده شد.<sup>۲۷</sup> در مطالعه بهروز<sup>xii</sup> و همکاران

مطالعه‌ی صلاح<sup>۱۹</sup> بالاترین امتیاز و مطالعه‌ی صالح<sup>۲۰</sup> کمترین امتیاز را دریافت کردند. در بیشتر مطالعات محاسبه‌ی حجم نمونه و نحوه نمونه‌گیری ذکر نشده بود. بازه سنی افراد شرکت‌کننده در مطالعات ۶-۱۸ سال بود و تنها در یکی از مطالعات بازه سنی تا ۲۱ سال بود.<sup>۲۱</sup> شرکت‌کنندگان به جز در سه مطالعه که فقط جنسیت دختر داشتند،<sup>۲۲-۲۴</sup> هر دو جنس را در برمیگرفتند. افراد مورد مطالعه دچار چاقی،<sup>۱۹-۲۳، ۲۵-۲۹</sup> مقاومت به انسولین،<sup>۲۷</sup> دیابت،<sup>۲۱</sup> سندرم متابولیک<sup>۲۵</sup> و بی‌اشتهایی عصبی<sup>۲۴</sup> بودند. مطالعات در کشورهای ایران،<sup>۲۵،۲۶</sup> آمریکا،<sup>۲۱،۲۲،۲۸،۲۹</sup> مصر،<sup>۱۹</sup> عراق،<sup>۲۰</sup> یونان،<sup>۲۲</sup> لهستان<sup>۲۴</sup> و چین<sup>۲۷</sup> انجام شده‌اند. از ۱۱ مطالعه انتخاب شده، هشت مطالعه غلظت سرمی اسپکسین را با هوموستاز گلوکز (انسولین ناشتا، HOMA-IR<sup>iii</sup>) (ارزیابی مدل هوموستاتیک برای مقاومت به انسولین)) سنجیده‌اند.<sup>۲۹-۲۹</sup> پنج مطالعه فاکتورهای قلبی و عروقی (فشارخون و آسیب عروقی) را با غلظت اسپکسین بررسی کرده‌اند.<sup>۱۹،۲۱،۲۵،۲۷،۲۹</sup> هشت مطالعه همبستگی عوامل التهابی را با اسپکسین ارزیابی کرده‌اند.<sup>۲۱-۲۳، ۲۵-۲۹</sup> از بین مطالعات فقط یک مطالعه غلظت اسپکسین را در کودکان مبتلا به سندرم متابولیک مورد بررسی قرار داده است.<sup>۲۵</sup> در ۶ مطالعه همبستگی اسپکسین با لیپوپروتئین سرم و لیپوپروتئین (a)<sup>iv</sup> بررسی شده است<sup>۱۹،۲۱،۲۲،۲۶،۲۷،۲۹</sup> و تقریباً همه‌ی مطالعات غلظت اسپکسین را در ارتباط با چاقی مورد بررسی قرار داده‌اند. بازه طبیعی برای غلظت اسپکسین سرم در تمام مطالعات بین ۰/۱ تا ۰/۶ نانوگرم در میلی‌لیتر و فقط در یکی از مطالعات مقادیر اسپکسین بین ۱-۴ نانوگرم در میلی‌لیتر بود.<sup>۲۰</sup> سه مطالعه از نوع مقطعی،<sup>۲۵،۲۸،۲۹</sup> ۲ مطالعه طولی<sup>۲۲،۲۴</sup> و ۶ مطالعه مورد شهادی<sup>۱۹-۲۲،۲۶،۲۷</sup> بودند. هیچ مطالعه‌ی مداخله‌ای در این جستجو یافت نشد (جدول ۱).

#### اسپکسین و دیابت

دو مطالعه مورد شهادی غلظت اسپکسین را در افراد مبتلا به دیابت و مقاومت به انسولین بررسی کرده‌اند.<sup>۲۱،۲۷</sup> همچنین، در مطالعه مقطعی بهروز و همکاران، غلظت اسپکسین در دو گروه افراد با مقاومت به انسولین و افراد سالم مورد بررسی قرار گرفته است.<sup>۲۵</sup> شش مطالعه به بررسی همبستگی غلظت سرمی اسپکسین با انسولین ناشتا،

v -Kumar, s

vi -Hodges, S. K

vii -Chen, T

viii -Homeostasis Model Assessment of  $\beta$ -cell Function

ix - Insulinogenic Index

x -Systolic Blood Pressure

xi -Diastolic Blood Pressure

xii -Behrooz, M.

i-Salah, N. Y

ii -Salih, H. A

iii - Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

iv -Lipoprotein (a)



مبتلا به سندرم متابولیک نسبت به افراد سالم کمتر بود؛ اما این تفاوت معنی‌دار نبود. همچنین این مطالعه نشان داد که سطوح بالای اسپکسین اثر حفاظتی در برابر ابتلا به سندرم متابولیک دارد. به این صورت که؛ احتمال سندرم متابولیک در غلظت‌های بالای اسپکسین مستقل از سن، جنسیت، سطح استرس، سطح فعالیت بدنی، بلوغ و تاریخچه چاقی پدر و مادر، ۹۰ درصد (۹۵٪ فاصله اطمینان: ۰/۹-۰/۰۱) کاهش می‌یابد.<sup>۲۰</sup>

#### اسپکسین و پروفایل لیپیدی

در هیچ‌کدام از مطالعاتی<sup>۱۹،۲۱،۲۲،۲۵،۲۹</sup> که همبستگی پروفایل لیپیدی (کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL<sup>v</sup>، HDL<sup>vi</sup>) را با اسپکسین بررسی کرده بودند، همبستگی معنی‌داری گزارش نشده بود. فقط در مطالعه چن و همکاران، همبستگی منفی و معنی‌داری (p<۰/۰۱، r=-۰/۶۵) بین اسپکسین و تری‌گلیسرید سرم مشاهده شد.<sup>۲۷</sup> در مطالعه باکوپولو<sup>vii</sup> و همکاران بین اسپکسین و لیپوپروتئین (a) همبستگی مثبت (r=۰/۴۰۲، p<۰/۰۴۶) مشاهده شده بود.<sup>۲۲</sup>

#### اسپکسین و چاقی

چاقی یکی از پیامدها در تمام مطالعات مورد پژوهش می‌باشد. در ۸ مطالعه سطح اسپکسین بین دو گروه افراد چاق و با وزن طبیعی مقایسه شده است<sup>۱۹-۲۲، ۲۵-۲۸</sup> که تفاوت بین دو گروه در دو مطالعه<sup>۲۱،۲۲</sup> معنی‌دار نبوده و در ۶ مطالعه اختلاف معنی‌دار مشاهده شده است.<sup>۱۹،۲۰، ۲۵-۲۸</sup> نتایج مطالعه بهروز و همکاران اثر محافظتی غلظت‌های بالای اسپکسین را بر چاقی کودکان و نوجوانان نشان می‌دهد؛ به این صورت که احتمال چاقی در غلظت‌های بالای اسپکسین مستقل از سن، جنسیت، سطح استرس، سطح فعالیت بدنی، بلوغ و تاریخچه چاقی پدر و مادر ۷۸ درصد (۹۵٪ فاصله اطمینان: ۰/۸۶-۰/۰۵) کاهش می‌یابد.<sup>۲۱</sup> در مطالعه دیگری از بهروز و همکاران، سطح اسپکسین در کودکان و نوجوانان با درصد چربی بالا (p=۰/۰۰۱) و دور کمر بالا (p=۰/۰۰۵) نسبت به افراد با درصد چربی طبیعی و دور کمر طبیعی بطور معنی‌داری پائین‌تر گزارش شده است.<sup>۲۵</sup> مطالعه هاجز و همکاران رابطه‌ای بین چربی بدن و پارامترهای ترکیب بدن و همچنین نمایه توده بدنی (BMI)<sup>viii</sup> با اسپکسین نشان نداد.<sup>۲۱</sup>

سطح اسپکسین در کودکان و نوجوانان با فشارخون بالا بطور معنی‌داری (p=۰/۰۴) کمتر از افراد با فشارخون طبیعی بود.<sup>۲۰</sup> کومار و همکاران همبستگی فاکتور اتساع حاصل از جریان خون شریان برکیال<sup>i</sup> را با اسپکسین بررسی کردند که معنی‌دار نبود.<sup>۲۸</sup> در مطالعه صلاح و همکاران، پارامترهای قلبی و عروقی اندازه‌گیری شد. اسپکسین با شاخص کشش آئورت<sup>ii</sup> (p<۰/۰۰۱، r=۰/۶۳۳) و انعطاف‌پذیری آئورتی (p<۰/۰۰۱، r=۰/۶۱۲) همبستگی مثبت و با شاخص سختی آئورتیک همبستگی منفی (p=۰/۰۱۳، r=-۰/۳۸۹) داشت. همچنین در این مطالعه؛ همبستگی منفی و معنی‌دار بین اسپکسین با فشارخون سیستولیک (p<۰/۰۰۱، r=-۰/۶۴۱) و دیاستولیک (p<۰/۰۰۱، r=۰/۴۲۷) مشاهده شد.<sup>۱۹</sup>

#### اسپکسین و التهاب

در پنج مطالعه همبستگی اسپکسین با فاکتور hs-CRP<sup>iii</sup> (پروتئین فعال C با حساسیت بالا) بررسی شده بود که نتایج هیچ‌کدام معنی‌دار نبود.<sup>۲۸-۳۱، ۳۶-۳۸</sup> نتایج مطالعه کومار و همکاران نشان داد که احتمال داشتن اسپکسین کم و لپتین بالا در شرکت‌کنندگان با hs-CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر ۱۲/۳ برابر بیشتر از شرکت‌کنندگان با hs-CRP پایین‌تر از ۳ میلی‌گرم در لیتر بود. همچنین در این مطالعه همبستگی منفی و معنی‌داری (p=۰/۰۳، r=-۰/۰۵) با لپتین سرم مشاهده شد.<sup>۲۹</sup> همبستگی اسپکسین با ادیپونکتین با وزن مولکولی بالا<sup>iv</sup> در مطالعه کومار و همکاران (سال ۲۰۱۸) در ۱۹ نوجوان چاق معنی‌دار نبود.<sup>۲۹</sup> در مطالعه دیگری از کومار و همکاران، در ۱۲ نوجوان با چاقی شدید، همبستگی مثبت و معنی‌دار (p=۰/۰۱۱، r=۰/۶۹۱) مشاهده شد.<sup>۲۳</sup> همبستگی اسپکسین با اینترلوکین ۶ در دو مطالعه مورد بررسی قرار گرفته و نتایج معنی‌دار نبوده است.<sup>۲۲،۲۷</sup> در مطالعه بهروز و همکاران بین اسپکسین با اینترلوکین-۱۰ (p<۰/۰۰۱، r=۰/۷۴) و اینترلوکین-۱بتا (p<۰/۰۰۱، r=۰/۸۴) همبستگی مثبت مشاهده شد.<sup>۲۶</sup>

#### اسپکسین و سندرم متابولیک

ارتباط اسپکسین با سندرم متابولیک در کودکان تنها در یکی از مطالعات مورد بررسی قرار گرفته بود.<sup>۲۵</sup> در مطالعه مقطعی بهروز و همکاران، سطح اسپکسین سرم در کودکان

i - Brachial Artery Flow-Mediated Dilatation

ii - Aortic Strain

iii - High-Sensitivity C-Reactive Protein

iv - High Molecular Weight Adiponectin

v - Low-Density Lipoprotein

vi - High-Density Lipoprotein,

vii - Bacopoulou, F.

viii - Body Mass Index

می‌باشد، که فقط در ۲ مطالعه این اختلاف معنی‌دار نبود. آنالیزهای میکروآرای<sup>ii</sup> نشان داده‌اند که بیان ژن اسپکسین در بافت چربی افراد چاق کاهش پیدا می‌کند.<sup>v</sup> اخیراً نتایج مطالعه‌ای در کودکان چاق نشان داده است که جهش‌های زیادی در توالی کد کننده نواحی ترجمه نشدنی رونوشت mRNA<sup>iii</sup> (UTR) اسپکسین رخ می‌دهد که به عنوان یک توالی تنظیم‌کننده بیان ژن سطح هورمون اسپکسین سرم را در کودکان چاق تحت تأثیر قرار می‌دهد.<sup>۲۰</sup> مکانیسم دقیق اثر اسپکسین در چاقی مشخص نیست. سازوکارهای احتمالی گزارش شده شامل؛ کاهش اشتها و کاهش کالری دریافتی،<sup>۲۰</sup> تنظیم عملکرد بافت چربی با مهار برداشت اسیدهای چرب بلند زنجیر توسط سلول‌های چربی<sup>v</sup> و مصرف انرژی و متابولیسم<sup>v</sup> می‌باشد. اسپکسین هم‌چنین با گالانین<sup>iv</sup> که یک فاکتور اشتها را<sup>v</sup> است در اتصال به گیرنده‌های آن رقابت می‌کند، هم‌چنین در مطالعه حیوانی مشاهده شد که اسپکسین با کاهش فاکتورهای اورکسیجنیک و افزایش عوامل بی‌اشتهایی<sup>vi</sup> می‌تواند بر کاهش اشتها اثرگذار باشد.<sup>۱۱</sup> هم‌چنین اسپکسین با اثر بر نورون‌های نوروپپتید<sup>v</sup>، پپتید مرتبط با آگوتی<sup>vii</sup> و نورون‌های پروپومیلانوکورتین<sup>viii</sup> اشتها را کاهش می‌دهد.<sup>۲۱</sup> کاهش بیان ژن اسپکسین به دلیل افزایش سطح لپتین سرم در افراد چاق، با اختلال در دریافت غذاها و متابولیسم انرژی نیز مرتبط است.<sup>v</sup> به نظر می‌رسد اسپکسین یکی از عناصر اصلی در بی‌نظمی هورمونی در بافت چربی افراد چاق باشد.<sup>v</sup> هم‌چنین، در مطالعه در نوجوانان مبتلا به بی‌اشتهایی عصبی مشاهده شد که سطح این نوروپپتید در این افراد کاهش یافته است و بنابراین می‌تواند در سبب‌شناسی این بیماری نقش داشته باشد.<sup>۲۴</sup> در مطالعه طولی کومار مشاهده شد که با کاهش وزن افراد سطح اسپکسین افزایش یافت.<sup>۲۳</sup> از طرفی، اخیراً یک مطالعه حیوانی نشان داده است که تزریق کوتاه مدت اسپکسین باعث کاهش وزن، افزایش حساسیت به انسولین و بهبود وضعیت متابولیک موش‌های چاق می‌شود.<sup>۲۲</sup>

در مطالعه باکوپولو و همکاران در نوجوانان همبستگی بین اسپکسین با BMI و درصد چربی بدن معنی‌دار نبود.<sup>۲۲</sup> در مطالعه صلاح و همکاران همبستگی منفی و معنی‌دار ( $p < 0.001$ ,  $r = -0.767$ ) بین سطح اسپکسین در کودکان چاق با امتیاز Z نمایه توده بدنی مشاهده شد.<sup>۲۰</sup> مطالعه کومار و همکاران نشان داد سطح اسپکسین شش ماه پس از جراحی باریاتریک بطور معنی‌داری افزایش پیدا می‌کند و تا دوازده ماه پس از جراحی به ثبات می‌رسد. هم‌چنین تغییرات غلظت اسپکسین پایه تا ۶ ماه با تغییرات BMI فرد در همین بازه همبستگی ( $p = 0.007$ ,  $r = 0.77$ ) داشت.<sup>۲۳</sup> در مطالعه طولی پانیاس<sup>i</sup> و همکاران در نوجوانان دچار بی‌اشتهایی عصبی با کمبود وزن مشاهده شد سطح اسپکسین در این افراد به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است و پس از بهبودی نسبی هم تغییر معنی‌داری در سطح اسپکسین مشاهده نشد هم‌چنین در این مطالعه همبستگی بین غلظت اسپکسین و BMI افراد مشاهده نشد.<sup>۲۴</sup>

بررسی رابطه‌ی اسپکسین و دریافت غذایی فقط در یکی از مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است.<sup>۲۵</sup> در این مطالعه بین دریافت چربی غذایی با سطوح اسپکسین همبستگی منفی ( $p < 0.04$ ,  $r = -0.21$ ) مشاهده شده است.

## بحث

این مطالعه مروری با هدف بررسی رابطه‌ی نوروپپتید اسپکسین با عوامل خطر قلبی و عروقی در کودکان و نوجوانان انجام شد. تاکنون مطالعه‌ای مروری در این زمینه در کودکان و نوجوانان صورت نگرفته است. با وجود این که در راهکار جستجو پیامدهای متنوع مرتبط با بیماری‌های قلبی و عروقی، دیابت، التهاب و سندرم متابولیک را در نظر گرفتیم، تنها ۱۱ مطالعه در کودکان و نوجوانان یافته شد که با معیارهای مطالعه مطابقت داشت. رابطه‌ی عوامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی با سطح سرمی اسپکسین در کودکان و نوجوانان در مطالعات مورد بررسی قرار گرفت. بطور کلی مطالعات مختلف اثرات مثبت این نوروپپتید را در رابطه با عوامل مختلف بیماری‌های قلبی و عروقی، بخصوص در رابطه با عملکرد انسولین و وزن افراد، نشان دادند.

بیشتر مطالعات نشان دادند که سطح اسپکسین در کودکان و نوجوانان چاق کمتر از افراد با وزن طبیعی

ii - Microarray

iii - Untranslated region

iv - Galanin

v - Orexigenic

vi - Anorexigenic

vii - Agouti Related Peptide

viii - Proopiomelanocortin

i - Palasz, A

ارتباط معنی‌داری بین اسپکسین و CRP<sup>v</sup> مشاهده نشده، هرچند که مطالعه کومار نشان داده احتمال داشتن لپتین بالا و اسپکسین پایین در افراد با CRP بالا بیشتر است.<sup>۲۹</sup> مطالعه روی سلول‌های چربی نشان داده است که اسپکسین سنتز و ترشح لپتین از سلول‌های چربی را افزایش می‌دهد.<sup>۳۲</sup> با توجه به همبستگی مثبت اسپکسین با عوامل ضد التهابی همچون اینترلوکین-۱۰، اینترلوکین-بتا،<sup>۳۱</sup> ادیپونکتین با وزن مولکولی بالا<sup>۳۳</sup> و هم‌چنین همبستگی منفی آن با لپتین،<sup>۲۹</sup> به نظر می‌رسد اثرات اسپکسین در جهت کاهش التهاب هستند. سازوکار عملکرد اسپکسین در التهاب مشخص نیست و نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

در رابطه با ارتباط اسپکسین با بیماری‌های قلبی عروقی مانند فشارخون، شواهد نشان‌دهنده نقش مثبت اسپکسین در سلامت قلب و عروق می‌باشند.<sup>۲۰،۲۵،۲۷</sup> مطالعات حیوانی نشان داده است که اسپکسین می‌تواند به واسطه‌ی سیستم عصبی مرکزی در تنظیم آب و نمک و فشار خون موثر باشد.<sup>۴۰</sup> از طرفی اسپکسین می‌تواند با اثر بر عوامل التهابی بر سلامت عروق اثر گذار باشد.

به نظر می‌رسد اسپکسین در رابطه با سندرم متابولیک هم اثرات مثبت دارد که در مطالعه بهروز این اثرات محافظت‌کننده مشاهده شده است.<sup>۲۵</sup> هم‌چنین، مطالعه حیوانی اخیرا نشان داده است اسپکسین با کاهش فشارخون، چاقی، هیپرگلیسمی و دیس‌لیپیدمی اثرات مثبتی بر سندرم متابولیک گذاشته و این اثر را از طریق فعالسازی پروتئین‌های تنظیمی AMPK<sup>vi</sup> و PPAR<sup>vii</sup> و کاهش التهاب اعمال می‌کند.<sup>۴۱</sup>

از نقاط ضعف مطالعه حاضر این است که با وجود جستجوی جامع در ۳ پایگاه مختلف و بررسی منابع مقاله‌ها، همچنان احتمال عدم دسترسی به مقاله‌ها وجود دارد. در رابطه با مقاله‌هایی که وارد مطالعه شدند؛ همگی پژوهش‌ها مشاهده‌ای و از نوع مقطعی یا مورد-شاهدی بودند، که رابطه‌ی علت معلولی را نشان نمی‌دهند. هم‌چنین حجم نمونه در این پژوهش‌ها کم بود و در ۳ مطالعه فقط دختران وارد مطالعه شده بودند. از نقاط قوت مطالعه می‌توان به بررسی جامع ارتباط نوروپپتید اسپکسین با فاکتورهای مختلف

در بررسی دریافت‌های غذایی بین اسپکسین و دریافت چربی همبستگی منفی مشاهده شد.<sup>۲۵</sup> دریافت بالای چربی می‌تواند یک عامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی باشد.<sup>۳۳</sup> در بررسی رابطه دریافت غذایی با سایر آدیپوکین‌ها<sup>i</sup> نشان داده شد که آپلین<sup>ii</sup> ارتباط مستقیم<sup>۳۴</sup> و اومنتین<sup>iii</sup> ارتباط معکوس با کل چربی دریافتی دارند.<sup>۳۵</sup> هم‌چنین در رابطه با ژن FTO، که یک ژن مرتبط با چاقی می‌باشد نیز؛ مشاهده شده است که دریافت چربی می‌تواند بیان این ژن را تغییر دهد.<sup>۳۶</sup>

در مورد شاخص‌های هومئوستاز گلوکز، با وجود تناقض در نتایج متناقض، در مجموع نتایج مطالعات نشان‌دهنده رابطه معکوس اسپکسین با مقاومت به انسولین هستند.<sup>۱۹،۲۳،۲۶،۲۷</sup> این تناقضات ممکن است بخاطر جنسیت یا مرحله بلوغ افراد در مطالعات مختلف باشد. سازوکارهای متفاوتی احتمال اثر اسپکسین را بر عملکرد پانکراس نشان می‌دهند. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که اسپکسین در ترشح انسولین و عملکرد سلول‌های بتا نقش دارد.<sup>۳۷</sup> گالانین می‌تواند با افزایش انتقال مولکول‌های انتقال‌دهنده‌ی گلوکز نوع ۴<sup>iii</sup> به غشای پلاسمایی سلول‌های چربی، از میزان مقاومت به انسولین بکاهد<sup>۳۸</sup> و با توجه به این که اسپکسین آنالوگ طبیعی گالانین می‌باشد، احتمالاً از همین طریق می‌تواند در کاهش مقاومت به انسولین موثر باشد. مقاومت به انسولین یکی از نشانگرهای خطر بیماری‌های قلبی عروقی در کودکان و نوجوانان است.<sup>۳۹</sup>

در رابطه با پروفایل لیپیدی و اسپکسین، در اکثر مطالعات رابطه‌ی معنی‌داری دیده نشده است. این می‌تواند به علت وضعیت سلامتی افراد شرکت‌کننده یا گروه سنی متفاوت باشد. از طرفی، تغییر پروفایل لیپیدی در کودکان و نوجوانان به شدت و مدتی که فرد در معرض چاقی قرار گرفته است بستگی دارد. هم‌چنین مرحله بلوغ افراد و روش‌های اندازه‌گیری آزمایشگاهی ممکن است نتایج راتحت تاثیر قرار دهند.

بررسی ارتباط عوامل التهابی با اسپکسین در مطالعات کمی مورد بررسی قرار گرفته است. در هیچ یک از پژوهش‌ها

i- Adipokines

ii -Apelin

iii -Omentin

iv -Glucose Transporter 4

v- C reactive Protein

vi- Peroxisome Proliferator-Activated Receptors-Gamma

vii -Peroxisome Proliferator-Activated Receptors-Gamma

نوجوانان داشته باشد. برای شناخت دقیق‌تر نقش‌های این نوروپپتید جدید در پیشگیری از عوامل خطر قلبی و عروقی در کودکان و نوجوانان بهتر است مطالعه‌هایی از نوع کوهورت، مداخله‌ای و کارآزمایی‌های بالینی در این زمینه صورت گیرد.

سپاسگزاری: این مطالعه بدون دریافت حمایت مالی انجام شده است. نویسندگان مقاله از همکاری و مساعدت سرکار خانم دکتر رضازاده در ویراستاری این مطالعه تشکر و قدردانی می‌نمایند.  
تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

## References

- Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, Miranda JJ, Bhutta Z, Stevens GA, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med* 2019; 17: 212.
- Smith JD, Fu E, Kobayashi MA. Prevention and management of childhood obesity and its psychological and health comorbidities. *Annu Rev Clin Psychol* 2020; 16: 351-78.
- Nehus E, Mitsnefes M. Childhood obesity and the metabolic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66: 31-43.
- Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann J-H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism* 2019; 92: 147-52.
- Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest* 2018; 48: e12997.
- Landgraf K, Rockstroh D, Wagner IV, Weise S, Tauscher R, Schwartz JT, et al. Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. *Diabetes* 2015; 64: 1249-61.
- Walewski JL, Ge F, Lobdell IV H, Levin N, Schwartz GJ, Vasselli JR, et al. Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity* 2014; 22: 1643-52.
- Mirabeau O, Perlas E, Severini C, Audero E, Gascuel O, Possenti R, et al. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome Res* 2007; 17: 320-7.
- Lim CH, Lee MYM, Soga T, Parhar I. Evolution of structural and functional diversity of spexin in mammalian and non-mammalian vertebrate species. *Front Endocrinol* 2019; 10: 379.
- Gu L, Ma Y, Gu M, Zhang Y, Yan S, Li N, et al. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides* 2015; 71: 232-9.
- Lv S-Y, Zhou Y-C, Zhang X-M, Chen W-D, Wang Y-D. Emerging roles of NPQ/spexin in physiology and pathology. *Front Pharmacol* 2019; 10: 457.
- Ma A, Bai J, He M, Wong AO. Spexin as a neuroendocrine signal with emerging functions. *General and comparative endocrinology* 2018; 265: 90-6.
- Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Maleki V, Pourmorian S, Fathifar Z, Ostadrahimi A. Spexin status in relation to obesity and its related comorbidities: a systematic review. *J Diabetes Metab Disord* 2020; 19: 1943-57.
- Kumar S, Mankowski RT, Anton SD, Balagopal PB. Novel insights on the role of spexin as a biomarker of obesity and related cardiometabolic disease. *Int J Obes (Lond)* 2021; 45: 2169-78.
- Canas JA, Sweeten S, Balagopal PB. Biomarkers for cardiovascular risk in children. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28: 103-14.
- Hardin AP, Hackell JM, Practice Co, Medicine A. Age limit of pediatrics. *Pediatrics* 2017; 140: e20172151.
- Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Aggemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0147601.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Oxford; 2000. Available from: URL: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
- Salah NY, Zeid DA, Sabry RN, Fahmy RF, El Abd MA, Awadallah E, et al. Circulating spexins in children with obesity: relation to cardiometabolic risk. *Eur J Clin Nutr* 2022; 76: 119-25.
- Salih HA, Al-Shamaa SD. Correlation between spexin gene mutation and Iraqi children obesity. *J Crit Rev* 2020; 7: 336-43. Available from: URL: <http://www.jcrview.com/?mno=92321>
- Hodges SK, Teague AM, Dasari PS, Short KR. Effect of obesity and type 2 diabetes, and glucose ingestion on circulating spexin concentration in adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 212-6.
- Bacopoulou F, Apostolaki D, Mantzou A, Doulgeraki A, Pałasz A, Koniari E, et al. Serum spexin is correlated with lipoprotein(a) and androgens in normal-weight, overweight and obese adolescent females. *Hormone Research in Paediatrics* 2019; 91: 622-3.
- Kumar S, Hossain MJ, Inge T, Balagopal PB. Roux-en-Y gastric bypass surgery in youth with severe obesity: 1-year longitudinal changes in spexin. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14: 1537-43.
- Pałasz A, Tyszkiewicz-Nwafor M, Suszka-Świtek A, Bacopoulou F, Dmierzak-Węglarz M, Dutkiewicz A, et al. Longitudinal study on novel neuropeptides phoenixin, spexin and kisspeptin in adolescent inpatients with

- anorexia nervosa—association with psychiatric symptoms. *Nutr Neurosci* 2021; 24: 896-906.
25. Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Moludi J, Ostadrahimi A. Are spexin levels associated with metabolic syndrome, dietary intakes and body composition in children? *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 172: 108634.
  26. Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Ostadrahimi A. Different spexin level in obese vs normal weight children and its relationship with obesity related risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30: 674-82.
  27. Chen T, Wang F, Chu Z, Sun L, Lv H, Zhou W, et al. Circulating Spexin Decreased and Negatively Correlated with Systemic Insulin Sensitivity and Pancreatic  $\beta$  Cell Function in Obese Children. *Ann Nutr & Metab* 2019; 74: 125-31.
  28. Kumar S, Hossain J, Nader N, Aguirre R, Sriram S, Babu Balagopal P. Decreased circulating levels of spexin in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2931-6.
  29. Kumar S, Hossain MJ, Javed A, Kullo IJ, Balagopal PB. Relationship of circulating spexin with markers of cardiovascular disease: a pilot study in adolescents with obesity. *Pediatr Obes* 2018; 13: 374-80.
  30. Wong MK, Sze KH, Chen T, Cho CK, Law HC, Chu IK, et al. Goldfish spexin: solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305: E348-E66.
  31. Tran A, He W, Chen JT, Belsham DD. Spexin: Its role, regulation, and therapeutic potential in the hypothalamus. *Pharmacol Ther* 2021: 108033.
  32. Pruszyńska-Oszmąlek E, Sassek M, Szczepankiewicz D, Nowak KW, Kolodziejcki PA. Short-term administration of spexin in rats reduces obesity by affecting lipolysis and lipogenesis: An in vivo and in vitro study. *Gen Comp Endocrinol* 2020; 299: 113615.
  33. Maffei C, Cendon M, Tomasselli F, Tommasi M, Bresadola I, Fornari E, et al. Lipid and saturated fatty acids intake and cardiovascular risk factors of obese children and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2021; 75: 1109-17.
  34. Yuzbashian E, Zarkesh M, Asghari G, Hedayati M, Safarian M, Mirmiran P, et al. Is apelin gene expression and concentration affected by dietary intakes? A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018; 58: 680-8.
  35. Nosrati-Oskouie M, Asghari G, Yuzbashian E, Aghili-Moghaddam NS, Zarkesh M, Safarian M, et al. Does Dietary Intake Impact Omentin Gene Expression and Plasma Concentration? A Systematic Review. *Lifestyle Genom* 2021; 14: 49-61.
  36. Yuzbashian E, Asghari G, Chan CB, Hedayati M, Safarian M, Zarkesh M, et al. The association of dietary and plasma fatty acid composition with FTO gene expression in human visceral and subcutaneous adipose tissues. *Eur J Nutr* 2021; 60: 2485-94.
  37. Sassek M, Kolodziejcki PA, Szczepankiewicz D, Pruszyńska-Oszmąlek E. Spexin in the physiology of pancreatic islets—mutual interactions with insulin. *Endocrine* 2019; 63: 513-9.
  38. Guo L, Shi M, Zhang L, Li G, Zhang L, Shao H, et al. Galanin antagonist increases insulin resistance by reducing glucose transporter 4 effect in adipocytes of rats. *Gen Comp Endocrinol* 2011; 173: 159-63.
  39. Asghari G, Dehghan P, Mirmiran P, Yuzbashian E, Mahdavi M, Tohidi M, et al. Insulin metabolism markers are predictors of subclinical atherosclerosis among overweight and obese children and adolescents. *BMC Pediatr* 2018; 18: 368.
  40. Toll L, Khroyan TV, Sonmez K, Ozawa A, Lindberg I, McLaughlin JP, et al. Peptides derived from the prohormone proNPQ/spexin are potent central modulators of cardiovascular and renal function and nociception. *FASEB J* 2012; 26: 947-54.
  41. Said MA, Nafeh NY, Abdallah HA. Spexin alleviates hypertension, hyperuricaemia, dyslipidemia and insulin resistance in high fructose diet induced metabolic syndrome in rats via enhancing PPAR- $\gamma$  and AMPK and inhibiting IL-6 and TNF- $\alpha$ . *Arch Physiol Biochem* 2021: 1-6.

Review Article

# Relationship between Spexin Neuropeptide and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents: A Systematic Review

Khorshidi Y , Asghari G , Mirmiran P 

Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: g\_asghari@hotmail.com

Received: 22/09/2021 Accepted: 02/01/2022

## Abstract

**Introduction:** Spexin, a novel neuropeptide with diverse physiological functions, can be a cardiovascular disease risk assessment biomarker. This study investigated the association between serum spexin concentration and cardiovascular risk factors in children and adolescents. **Materials and Methods:** A search was conducted to collect studies between January 2007 and March 2021 in the PubMed, Embase, and Scopus databases. The keywords "neuropeptide Q" and "spexin," along with keywords related to diabetes, inflammation, metabolic syndrome, and cardiovascular disease, were used for the search. **Results:** A total of 11 full-text articles were included in the study. In six of the studies, the spexin level was lower in obese children and adolescents than in normal-weight individuals, and the difference was significant in four of them ( $p < 0.05$ ). An inverse relationship was observed between spexin and insulin resistance in six of the studies; however, no correlation was found between spexin and glucose in the studies. The results were contradictory regarding inflammation, but the positive correlation of spexin with anti-inflammatory agents showed the anti-inflammatory effects of this neuropeptide. Five of the studies investigated the relationship between spexin and cardiovascular diseases such as hypertension, and three of them showed a positive role for spexin in cardiovascular health. Also, one of the studies examined the effect of spexin on metabolic syndrome and confirmed the protective role of spexin. **Conclusion:** It seems that this neuropeptide positively affects metabolic status, especially weight control and insulin resistance, in children and adolescents.

**Keywords:** Spexin, Cardiovascular risk factors, Obesity, Children, Adolescents