

## مقایسه سطح خونی هورمون لپتین در بیماران چاق دیابتی و غیردیابتی

دکتر جواد محیطی اردکانی<sup>۱</sup>، دکتر محمد افخمی اردکانی<sup>۲</sup>، دکترهاجر صدقی<sup>۳</sup>

### چکیده

مقدمه: هورمون لپتین (Leptin) که اولین بار در سال ۱۹۹۴ توسط Friedman و همکارانشان از ژن Ob کشف شد، پیشیدی کوچک، با ۱۶۷ اسید آمینه و ۱۶ کیلو دالتون وزن ملکولی می‌باشد که از بافت چربی ترشح می‌شود و دارای دو نوع رسپتور در هیپوتalamوس و دیگر بافت‌ها مانند کبد، ماهیچه‌ها و روده می‌باشد. این هورمون با رسپتورهای مخصوص در هیپوتalamوس با مهار ترشح نروپیتید Z باعث کاهش اشتها می‌شود و از طریق دیگر با افزایش دادن میزان متابولیسم بدن میزان انرژی مورد نیاز و در نتیجه میزان چربی بدن را کنترل می‌کند.

هورمون انسولین نیز از طریق اثر روی راههای متابولیسمی نقش اساسی در تنظیم انرژی بدن و سوخت ساز بافت‌ها دارد لذا رابطه این دو هورمون در تنظیم متابولیسم بدن مورد سوال است و گزارشات متفاوت و متضاد در این رابطه منتشر شده است. در این مطالعه میزان خونی و رابطه بین این دو هورمون در بیماران چاق دیابتی و چاق غیردیابتی مورد مقایسه و ارزیابی قرار گرفته است.

روش بررسی: ۳۲ بیمار چاق دیابتی و ۳۲ نفر از افراد چاق غیردیابتی با  $BMI > 30 \text{ Kg/m}^2$  وارد مطالعه شدند و بعد از گرفتن اطلاعات لازم، یک نمونه خون ناشتا گرفته شد و میزان هورمون لپتین، انسولین و HbA1c و دیگر فاکتورهای لازم سنجش شد.

نتایج: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میزان لپتین در گروه چاق دیابتی و غیر دیابتی بترتیب برابر  $21/8 \pm 11/8 \mu\text{g/ml}$  و  $15/5 \pm 1/3 \mu\text{g/ml}$  نشان داد و در مقایسه با افراد با وزن طبیعی یک رابطه مستقیم بین میزان لپتین خون و BMI نشان می‌دهند. نتایج بدست آمده همچنین نشان می‌دهد که یک ارتباط معکوس بین میزان هورمون لپتین و انسولین در گروه دیابتی چاق وجود دارد در حالی که در گروه چاق غیردیابتی این رابطه عکس است.

نتیجه‌گیری: نظر به اینکه لپتین از یک طرف باعث شکستن مقاومت به انسولین در بافت‌ها می‌شود و از طرف دیگر ترشح انسولین باعث افزایش تولید هورمون لپتین در بافت چربی می‌گردد لذا ارتباط عکس بین این دو هورمون در گروههای دیابتی چاق و غیردیابتی چاق بیان کننده مکانیسم اثر متفاوت این دو هورمون می‌باشد که باید بیشتر مورد مطالعه قرار گیرد.

### واژه‌های کلیدی: لپتین، انسولین، دیابت، چاقی

#### مقدمه

اغلب کشورها را متأثر کرده و معالجه این افراد هزینه بسیار بالایی

برای کشورها تحمیل نموده است. از سالهای بسیار پیش

دانشمندان دنبال کشف ماده‌ای بودند که بتوانند این عارضه را از

نظر بیولوژی کنترل و درمان کند تا اینکه در سال ۱۹۹۴

استادیار گروه بیوشیمی Friedman و همکارانشان<sup>(۱)</sup> هورمونی که از ژن ob تولید

می‌گردد را کشف کردند و نام آنرا Leptin (به معنی لاغری)

گذاشتند. با کشف این هورمون امیدهای زیادی جهت معالجه افراد چاق در دانشمندان ایجاد شد بطوری که در مدت کوتاهی

۱- استادیار گروه بیوشیمی

۲- استادیار گروه بیماریهای داخلی - فوق تخصص بیماریهای غدد

۳- پژوهش عمومی

۴- مرکز تحقیقاتی درمانی دیابت

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

بالاتر  $30 \text{ kg/m}^2$  به عنوان شاهد انتخاب شدند (گروه B). بعد از گرفتن اطلاعات لازم شامل قد، وزن و غیره یک نمونه خون ناشتا از افراد گروه مورد و شاهد گرفته شد و بعد از تهیه سرم بالا فاصله نمونه‌ها در ۷۰-۷۰ درجه سانتی گراد تا زمان آزمایش فریز گردید.

**اندازه گیری لپتین (Leptin):** هورمون لپتین بر اساس روش الایزا با روش آنتی‌بادی دوگانه (Sandwich) تهیه شده از شرکت DRG سنجش شد که طبق دستورالعمل و با استفاده از منحنی استاندارد و کنترل در یک زمان مشخص تمام نمونه‌ها با هم اندازه گیری شدند<sup>(۳)</sup>. این روش دارای حساسیت حد اقل ۰/۰۵ میکروگرم در لیتر است و ضریب تغییرات روزانه آن ۰/۱۳ در ۰/۳۲ میکروگرم در لیتر و ۰/۵٪ در ۲/۸ میکروگرم در لیتر می‌باشد.

**اندازه گیری انسولین:** نمونه‌های فریز شده در یک روز به درجه حرارت اتفاق رسانده و براساس روش RIA خریداری شده از شرکت DRG آلمان براساس روش مشخص شده در کیت و مشخصات آن اندازه گیری و محاسبه گردید<sup>(۴)</sup>، این روش دارای حساسیت حداقل  $1/5 \mu\text{IU/mL}$  است و ضریب تغییرات روزانه آن ۰/۴۵٪ در غلاظت  $9/96 \mu\text{IU/mL}$  و ۰/۸٪ در غلاظت  $10/41 \mu\text{IU/mL}$  است و همچنین دارای دقت ۹۹ درصد به بالا می‌باشد.

**اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c):** هموگلوبین گلیکوزیله از نمونه‌های خون تام استفاده شده که بعد از گرفتن خون از افراد با استفاده از روش کروماتوگرافی تعویض یون و با استفاده از دستگاه Clinitek-۱۰۰ اندازه گیری شد و به صورت درصد هموگلوبین توتال بیان می‌شود<sup>(۵)</sup>. این روش استاندارد و دارای دقت و صحبت بسیار بالا می‌باشد.

بیش از سه هزار مقاله در این رابطه منتشر شد<sup>(۶,۷)</sup>. هورمون لپتین پروتئینی با وزن ۱۶ کیلو دالتون و ۱۶۷ اسید آمینه است که از بافت چربی ترشح می‌شود. لپتین از طریق دو نوع رسپتور در بدن عمل می‌کند. یک نوع رسپتورهای بلند که در بخش‌هایی از مغز و هیپوپالاموس وجود دارد. این نوع رسپتورها از خانواده سیتوکینهای نوع یک است و با فعال شدن این رسپتورها توسط هورمون لپتین باعث مهار نزوپتید ۷ در هیپوپالاموس شده و باعث مهار اشتها و افزایش متابولیسم سوخت ساز بدن از طریق اثر روی هورمونهای تیروئیدی و آدرنال می‌شود<sup>(۸)</sup>.

فرم دوم رسپتورهای لپتین در بافت‌های محیطی مانند ماهیچه‌ها، چربی، کبد و روده وجود دارد که با فعال شدن آنها اثرات متابولیسمی زیادی در رابطه با تنظیم انرژی و وزن بدن در بافت‌ها اعمال می‌کند<sup>(۹)</sup>.

گزارش‌های منتشر شده رابطه متفاوتی بین هورمون انسولین و هورمون لپتین بیان نموده است. بعضی گزارش‌ها هر گونه ارتباط مستقیم بین انسولین و لپتین را رد کرده و بی‌معنی می‌دانند<sup>(۷)</sup>. در حالی که گروهی دیگر از مطالعات بر روی ارتباط مستقیم این دو هورمون با توجه به اینکه دارای بعضی خواص مشترک هستند معتقدند ترشح هر دو هورمون بوسیله مقدار چربی ذخیره و تغییر در بالانس انرژی متأثر می‌شود. علاوه روپتور انسولین در هیپوپالاموس و در همان محلی است که رسپتور لپتین قرار دارد. به نظر می‌رسد که انسولین یک نقش کلیدی در رابطه با ستر و ترشح لپتین دارد و نقش لپتین نیز در ترشح و ستر انسولین بطور مفصل مورد بحث قرار گرفته است<sup>(۹,۱۰)</sup>. لذا با توجه به گزارش‌های متفاوت، در این مطالعه سطح خونی و رابطه این دو هورمون در بیماران چاق دیابتی در مقایسه با بیماران چاق غیر دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

## روش بررسی

۳۲ نفر از بیماران با BMI بالاتر از  $30 \text{ kg/m}^2$  که به مرکز تحقیقات دیابت یزد مراجعه کرده و بر اساس معیار WHO دیابتی نوع II (NIDDM) تشخیص داده شدند به عنوان مورد انتخاب شدند (گروه A) و نیز ۳۲ نفر از افراد چاق غیر دیابتی با BMI

## نتایج

سطح خونی لپتین بیماران چاق دیابتی و غیر دیابتی : میزان هورمون لپتین خون در دو گروه A و B بر اساس روش بالا اندازه گیری و محاسبه شد. نتایج نشان داد که میانگین این هورمون در خون گروه A برابر  $11/2 \mu\text{g/ml}$  و در گروه B

که میانگین آن برابر  $۹/۳۸\%$  می باشد و هموگلوبین گلیکوزیله گروه B به علت نرمال بودن قند خون محاسبه نشد. نتایج آنالیز آماری نشان داد که یک رابطه مستقیم بین لپتین و انسولین در گروه B و یک ارتباط معکوس در گروه A وجود دارد (جداول ۲ و ۳).

برابر  $۱/۳۳\mu\text{g}/\text{mL} \pm ۱/۵۹\mu\text{g}/\text{mL}$  است (جدول ۱). میزان انسولین خون در گروه A براساس روش ذکر شده برابر  $۱/۳۴\mu\text{IU}/\text{mL} \pm ۰/۴۴\mu\text{IU}/\text{mL}$  و در گروه B برابر  $۰/۶۵\mu\text{IU}/\text{mL} \pm ۰/۶۵\mu\text{IU}/\text{mL}$  اندازه گیری و محاسبه شد (جدول ۱) و میانگین میزان قند خون در گروه A برابر  $۱۷۴\text{ mg/dL}$  و در گروه B برابر  $۸۰\text{ mg/dL}$  به دست آمد. همچنین هموگلوبین گلیکوزیله در گروه A اندازه گیری شد

جدول ۱: مقایسه میانگین سطح لپتین، کلسترول، انسولین، تری گلیسرید در دو گروه مورد A و شاهد B

P.V	میانگین اختلاف	خطای استاندارد	میانگین	تعداد	گروه	
۰/۰۷	۶/۲	۱۱/۲	۲۱/۸	۳۲	A	( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
		۱/۳	۱۵/۵۹	۳۲	B	
۰/۲۳۵	۱/۷۹	۱/۳۴	۱۰/۴۴	۳۲	A	( $\mu\text{IU}/\text{mL}$ )
		۰/۶۵	۸/۶۵	۳۲	B	
۰/۰۶۶	۲۲	۱۱	۲۲۲	۳۲	A	( $\text{mg}/\text{dL}$ )
		۹/۷۹	۲۰۰	۳۲	B	
۰/۱۱	۰/۵۸	۱۱/۱۸	۲۱۹	۳۲	A	( $\text{mg}/\text{dL}$ )
		۱۱/۷۶	۱۹۲	۳۲	B	

۰/۱۹۸	-/۲۳۴	تری گلیسرید
۰/۴۶۵	۰/۱۹۰	BMI

### بحث و نتیجه گیری

بافت چربی از بافت های زنده و حیاطی بدن است که علاوه بر نقش ذخیره انرژی بدن سنتز و ترشح هورمون لپتین و دیگر هورمونها مانند Acylation Stimulation Protien(ASP) و آدیپونکتین(Adiponectin) (آترلوكین-۶ (In terlukin-6) و پلاسمینوژن II انجام می دهد که نقش اساسی در تنظیم متابولیسم و انرژی مورد نیاز بدن دارد.

نتایجی که در این مطالعه مشاهده گردید نشان می دهد که میانگین میزان لپتین خون ناشتا در گروه A ( $۲۱/۸ \pm ۱۱/\mu\text{g}/\text{mL}$ ) در گروه B ( $۱۵/۵۹ \pm ۱/۳۳\mu\text{g}/\text{mL}$ ) در مقایسه با میزان آن در افراد نرمال غیر چاق افزایش قابل ملاحظه ای نشان می دهد. میزان این هورمون در افراد نرمال غیر چاق حدود  $۵-۷\mu\text{g}/\text{mL}$  گزارش شده است.<sup>(۴)</sup> در مطالعاتی که Kowalsaka و همکاران روی

جدول ۲: بررسی همبستگی لپتین با انسولین، قند، HbA1c، کلسترول و تری گلیسرید و BMI در گروه A

P.V	ضریب همبستگی (r)	لپتین
۰/۶۲۶	-/۸۹	انسولین
۰/۲۴۲	۰/۲۱۳	قند خون ناشتا
۰/۶۰۵	۰/۰۹۵	HbA1c
۰/۷۸۶	۰/۰۵	کلسترول
۰/۵۸۲	۰/۱۰۱	تری گلیسرید
۰/۲۴۵	۰/۲۱۱	BMI

جدول ۳: بررسی همبستگی لپتین با انسولین، قند، HbA1c، کلسترول و تری گلیسرید و BMI در گروه B

P.V	ضریب همبستگی (r)	لپتین
۰/۶۷۵	۰/۰۷۷	انسولین
۰/۱۳۵	۰/۲۲	کلسترول

(2) انجام شد نشان می‌دهد که یک رابطه مستقیم بین سطح لپتین با انسولین در گروه **B** وجود دارد(جدول ۳) در حالی که این ارتباط در گروه **A** معکوس است (جدول ۲).

اگر چه این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ولی احتمالاً نشان می‌دهد که اثرات متقابل این دو هورمون در گروه شاهد و مورد متفاوت ظاهر شده است . نتایج گروه شاهد نشان می‌دهد که با افزایش میزان لپتین قند خون و میزان هموگلوبین گلیکوزیله افزایش یافته و موافق گزارش‌های مطرح شده در رابطه با اثر لپتین روی ترشح انسولین می‌باشد<sup>(۸,۷)</sup> . ولی این اثر در گروه مورد (A) به علت شرایط متفاوت متابولیسم و یا اثر دارو تجویز شده به بیماران دیابتی ظاهره نشده است و چنین نتیجه گرفته می‌شود که اگرچه هر دو گروه چاق هستند ولی احتمالاً متابولیسم مواد سوختی متفاوت می‌باشد که لازم است مطالعات عمیق‌تر و وسیع‌تری در این مورد انجام می‌گیرد.

### سپاسگزاری

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد از نظر تخصیص بودجه برای این مطالعه و نیز از همکاری پرسنل محترم مرکز تحقیقات دیابت یزد که در انجام این پژوهش ما را یاری نموده‌اند، تقدیر و تشکر می‌شود.

بیماران دیابتی نوع II انجام دادند میانگین سطح سرمی لپتین در این بیماران  $\mu\text{g}/\text{ml}$   $22/5 \pm 6/5$  به دست آوردنده و میزان آن در افراد دیابتی لاغر به طور قابل ملاحظه کمتر بود<sup>(۱۶)</sup>.

نتایج این مطالعه و مطالعات متعدد دیگر دلالت دارد که اکثریت افراد چاق میزان سطح خونی لپتین بالاتر از افراد نرمال دارند (۹٪) و میزان لپتین در خون متناسب با میزان چربی بدن مخصوصاً چربی زیر جلدی افزایش می‌یابد به طوری که یک رابطه مستقیم بین سطح سرمی لپتین با BMI آنها وجود دارد(جدول ۲ و ۳). لذا ناهنجاری چاقی در این افراد مربوط به مقاومت بافها به عمل هورمون لپتین است، هم چنان که گزارشات متعددی این ناهنجاری را در افراد با لپتین بالا گزارش کرده‌اند<sup>(۱۱,۱۲)</sup>. این ناهنجاری ممکن است مربوط به نقص انتقال لپتین به سیستم اعصاب مرکزی (CNS) باشد<sup>(۲)</sup> یا مربوط به نقص در رسپتورهای هورمون در بافت‌های محیطی باشد<sup>(۳,۲)</sup> و به همین دلیل نیز اثر تجویز لپتین به این افراد کاملاً رضایت‌بخش نمی‌باشد. ارتباط بین لپتین و انسولین کاملاً روش نمی‌باشد بعضی گزارش‌ها اثرات لپتین روی قند خون را به صورت یک عامل ضد دیابتی (Antidiabetic) مطرح می‌کنند<sup>(۱۱)</sup> در حالی که گزارش‌های دیگر نشان می‌دهد که افزایش میزان انسولین در خون باعث افزایش تولید هورمون لپتین در بافت چربی می‌شود<sup>(۲)</sup>. نتایج آنالیز آماری که توسط تست Speaman T. test ترتیب شده است<sup>(۱۲)</sup>.

**3- Christos S, Mantzoros and Stergios J Moschos.**  
**Leptin in search of role(s) in human physiology and pathophysiology.** Clin. Endocrinology, 1998, 47 : 551-567.

### References

- 1- Zhang Y, Procnca R, Maffci M, Baronec M, Lcopold L Friedman JM. *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.* 1994 ,372: 425-432.
- 2- Tritos NA. *Leptin: Its role in obesity and beyond .* Mantzoros CS , Diabetologia 1997 , 40 : 1371-1379.
- 4- Dhilon H, Kalra SP, Prima V, Zolotukhin PJ, Scarpese PJ, Moldawer LL, Muzyczka N, Kalara PS. *Central leptin gene therapy suppresses*

- body weight gain, adiposity and serum insulin without affecting food consumption in normal rat : a long -term study.* Regul pept 2001; 99:69-77.
- 5- EL-Haschimi K , Pierroz DD , Hileman SM, Bjorbaek C , Flier JS . *Two defect contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet induced obesity .* J Clin Invest 2000 , 105 : 1827-1832.
- 6- Correia MLG, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL. *The concept of selective leptin resistance. Evidence from Agouti yellow obese mice.* Diabetes 2002;51: 439-442.
- 7- Chen SC, Kochan JP, Capfield SA, Burn P, Smeyene RJ. *Splice variants of the OB receptor gene are differenly expressed in brain and peripheral tissue of mice.* J Recept Signal Transduct Res 1999;19:245-266.
- 8- Kicffer TJ, Heller RS, Habener JF. *Leptin receptors expressed on pancreatic  $\beta$ -cells.* Biochem Biophys Res Commun 1996, 224 : 522-527.
- 9-Emilsson V , Liu YL , Cawthorne MA , Morton NM , Davenport M . *Expression of functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion .* Diabetes 1996 , 313 : 313-316.
- 10-Leclercq-Meyer V, Considine RV, Sener A . *Do leptin receptors play a funtional role in the endocrine pancreas?* Biochem Biophys Res Commun 1996 ; 229:794-798.
- 11-kuma M, Ookuma K, York DA. *Effects of Leptin on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets.* Diabetes 1998 ; 47:219-223.
- 12- Ronaldo B Ceddia , Heikki A Koistinen , Juleen R . Zierath & Gray sweene . *Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance .* The FASEB J . 2002 , 16 : 1163-1176.
- 13- Spiegelman BM , Flier JS . *Obesity and the regulation of energy balance.* Cell , 2001 ,104 : 531 - 543.
- 14- Margetic S , Gazzola C , Pegg GG, Hill RA. *Leptin: A review of its peripheral action and interaction .* Int . J Obes . Relat. Metab .Disord. 2002 , 26 : 1407 - 33.
- 15- Sandoval DA, Davis SN. *Leptin Metabolic control and regnlation.* J.Diabetes complications, 2003 , 17(2) : 108-13.
- 16- Havel, Peter J. *Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: Leptin, acylation stimulating protein and adiponectin.* Current opinion in Lipidology,2002,13:51-59.
- 17- Haque Z, Rehman MA. *Serum leptin levels in female patients with NIDDM.* J Cell Physicians Surg Pak. 2003, 13, 130-4.
- 18- Velasque MT, Bhathena SJ, Hansen CT. *Leptin and its relation to obesity and insulin in the SHR/N-corpulent rat, a model of type II diabetes mellitues.* J Exp . Diabetes Res . 2001, 2: 217- 23.
- 19- Segal K, Landt M.& Klein S. *Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men .* Diabetes 1996 , 45 : 987-991.
- 20- Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C , Chavey C, Freidinger K, Hilton DJ, Hotamisligil G S, Van Obberghen E . *SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor-alpha in the adipose tissue of obese mice .* J. Biol. Chem 2001 , 276 : 479414-479418.
- 21- Kellerer M, Lammers R, Fritsche A, Strack V, Machicao F, Borboni P, Ullrich A, Haring HU. *Insulin inhibits leptin receptor signalling in HEK293 cells at the level of janus kinase-2: a potential mechanism for hyperinsulinaemia-associated leptin resistance.* Diabetologia 2001, 44 : 1125-1132 .

- 22- Emanuelli B , Peraldi P, Filloux C, Sawka-Verhelle D , Hilton D , Van Obberghen E. *SOCS - 3 is an insulin-induced negative regulator of insulin signaling*. Biol. Chem 2000 , 275 : 15985-15989.
- 23- Perez C , Fernandez-Galaz T , Fernandez-Agullo C, Arribas A, Andres M , Ros and J. M . Carrascosa . *Leptin Impairs Insulin Signaling in Rat Adipocytes*,Diabetes,February 1,2004,53(2) 347 - 353.
- 24- Frilhbecu G & salvador J. *Relation between leptin the regulation of glucose metabolism*. Diabetologia 2000 , 43 : 3-12.
- 25- Ur E, Grossman A, despress JP. *Obesity results as a consequence of glucocorticoid induced leptin resistance*. Horm Metab, Res, 1996 , 28 : 744-7.
- 26- Schawatz MW , Peskind E , Raskind M , Boyko EJ , Porte D , Caro JF. *Cerebrospinal fluid leptin levels: relation to plasma levels and to adiposity in human*. Nat Med. 1996 , 2 : 589-93.
- 27- Zakrzewska KE, Gusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. *Clococorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward to understanding of leptin resistance*. Diabetes, 1997 , 46 : 717-9.
- 28- Kiess W, Englano P , Hanitsch S , Rascher W, Atanasio A . *High leptin concentrationin serum of very obese childern are further stimulated by dexamethason*. Horm. Met.Res.1996,28:708-10.