مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد
دوره سیزدهم ، شماره اول، بهار ۱۳۸٤ ، صفحات ۷-۳

بررسی سطح خونی هورمون لپتین قبل و بعد از درمان با متفورمین در بیماران دیابتی نوع II(NIDDM)

دکتر جواد محیطی اردکانی* [۱]، رضا دیده دار [۲]، دکتر محمد افخمی اردکانی [۳]

چکیده

مقدمه: لپتین هورمون بافت چربی با ۱۷۶ اسید آمینه و ۱۶ کیلو دالتون وزن مولکولی است. لپتین با اثر بر هیپوتالاموس و بافت‌های محیطی بدن باعث کاهش جذب غذا و افزایش مصرف انرژی شده و در نهایت وزن بدن و BMI (Body Mass Index)تنظیم می‌شود. هدف این مطالعه بررسی سطح خونی هورمون لپتین قبل و بعد از درمان با متفورمین در بیماران دیابتی نوع II است.

روش بررسی: ۲۵ بیمار دیابتی نوع II بدون مصرف هیچ دارویی جهت بررسی اثر متفورمین بر لپتین و فاک‌تورهای دیگر به روش Clinical Trial به صورت قبل و بعد از درمان وارد مطالعه شدند، سن و BMI بیماران به ترتیب بیش از ۳۰سال و بالای Kg/m^2 ۳۰ بود. برای هر بیمار ۱۰۰۰ میلیگرم متفورمین ۲ بار در روز به مدت یک ماه تجویز شد.

نتایج: میانگین وزن بدن، BMI، توده چربی بدن و توده چربی آزاد بدن بیماران قبل و بعد از درمان از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین غلظت لپتین و انسولین خون بیماران قبل و بعد از درمان از نظر آماری تغییری نداشت. میانگین غلظت گلوکز خون، غلظت کلسترول و تری گلیسرید، غلظت LDL- کلسترول خون بیماران قبل و بعد از درمان از نظر آماری تفاوت معنی‌داری دارد($p < ۰/۰۵$). آنالیز آماری ارتباط هورمون لپتین با هورمون انسولین، وزن بدن و BMI و توده چربی بدن بیماران قبل و بعد از درمان به ترتیب ارتباط مستقیم و ضعیف نشان داد و از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد اگر چه متفورمین با عث کاهش گلوکز و چربی‌ها در این دوره زمانی می‌شود ولی بر لپتین، انسولین و فاکتورهای دیگر طی زمان درمان اثری ندارد.

واژه‌های کلیدی: لپتین ، انسولین، متفورمین، دیابت

مقدمه

چاقی به عنوان یک معضل بهداشتی و تهدید کننده سلامتی در کشورها مطرح است و بر اساس گزارش‌های منتشر شده حدود ۳۵-۲۵ درصد جمعیت اغلب کشورها در گروه افراد چاق قرار دارند. از طرفی چاقی به عنوان ریسک فاکتور بیماری‌هایی مانند: دیابت، فشارخون، بیماری‌های قلبی عروقی و تعدادی از سرطان‌ها می‌باشد[۱،۲].

علل متعددی در به وجود آمدن چاقی نقش دارند که از بین آنها علل فیزیولوژیک نقش مهمتری دارند که در این رابطه تئوری لیپوستاتیک توسط کندی Kennedy در سال۱۹۵۳ ارایه شد[۳،۴]. بر اساس این تئوری بافت چربی ماده‌ایی تولید می‌کند تا ترکیب بدن را تنظیم نماید[۳]. این تئوری منجر به کشف ژن چاقی یا ژن

۱*-نویسنده مسئول: استادیار گروه بیوشیمی یزد- احمد آباد-دانشکده پزشکی ، تلفن:۸۲۲۶۱۲۸- ۰۳۵۱ ، نمابر- ۸۲۲۹۵۰۰- ۰۳۵۱ ، E mail: mohiti_ 99@yahoo.com
۲-دانشجوی کارشناس ارشد بیوشیمی
۳- استادیار گروه بیماریهای داخلی، فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم
۲،۱ و ۳- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد
تاریخ دریافت ۱۳ مهر ۱۳۸۳ تاریخ پذیرش ۱۶ اسفند ۱۳۸۳

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

لپتین در سال ۱۹۹۴ توسط «زانگ» و همکاران شد[۵] و محصول پروتئینی آن به نام لپتین نامیده شد[۶،۷].

هورمون لپتین از کلمه یونانی leptos به معنی لاغر گرفته شده است و ۱۷۶ اسیدآمینه KD ۱۶ وزن مولکولی دارد[۵،۸،۹]. لپتین عمدتاً در بافت چربی سفید تولید می‌شود و در جریان خون به دو فرم متصل به پروتئین و به فرم آزاد وجود دارد و اثرات بیولوژیک و بیوشیمیایی خود را بر بافت‌های هدف از طریق فرم آزاد انجام می‌دهد[۱۰،۱۱،۱۲].

مطالعات متعدد نشان داده که هیپوتالاموس یکی از بافت‌های هدف اثر لپتین می‌باشد. یکی از نورون‌هایی که تصور می‌شود بافت هدف برای لپتین باشد نورون‌های دارای نوروپپتید y در هسته آرکوئت است. نوروپپتید y میزان اشتها را افزایش می‌دهد، تمایل به غذا خوردن را بالا می‌برد، مصرف انرژی کاهش یافته و باعث تجمع چربی در بدن شده و منجر به افزایش وزن و چاقی می‌شود. لپتین با مهار تولید و آزادسازی نوروپپتید y این اعمال را کاهش داده، ذخایر چربی در بدن کم شده، میزان مصرف انرژی و سطح متابولیسم افزایش یافته و چاقی محدود می‌شود[۲،۱۰].

همچنین شواهد متعددی یک اثر مستقیم لپتین را در بافت‌های محیطی نشان می‌دهند. لپتین مستقیماً غلظت‌های لیپید داخل سلولی را با کاهش سنتز اسید چرب و تری گلیسرید و همزمان با افزایش اکسیداسیون لیپید مهار می‌کند[۲،۸].

وجود ایزوفرم بلند رسپتور لپتین در جزایر پانکراس گزارش شده است که این مسئله احتمال مداخله لپتین جهت تنظیم متابولیسم موضعی را نشان می‌دهد. در اینجا، محققین نقش فیزیولوژیک احتمالی لپتین در اندوکراین پانکراس را ارزیابی نموده‌اند و ارتباط بین لپتین و انسولین را پیچیده مطرح نموده‌اند. لپتین مستقیماً می‌تواند ترشح انسولین پایه و تحریک شده با گلوکز را مهار نماید. لپتین ترشح انسولین را با اثر بر کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP مهار می‌کند[۱۲،۱۳،۱۴،۱۵].

یکی از داروهای کنترل کننده دیابت نوع II متفورمین است. متفورمین یک عامل حساس کننده سلول‌ها به انسولین و ضد هیپرگلیسمی است که جهت درمان دیابت ملیتوس غیر وابسته به انسولین(NIDDM) استفاده می‌شود. مکانیسم دقیق متفورمین شناسایی نشده است، اما یکی از اعمال پیشنهادی پاکسازی گلوکز محیطی در غلظت کم انسولین می‌باشد[۱۱،۱۲،۱۶]. مطالعات نشان می‌دهد که درمان بزرگسالان چاق با متفورمین دارای دیابت نوع II منجر به کاهش وزن می‌شود و تحمل گلوکز و ذخایر چربی اصلاح می‌شوند. متفورمین عمدتاً اثر ضد هیپرگلیسمی‌اش را توسط کاهش بر برون دهی گلوکز کبدی از طریق مهار گلوکونئوژنز اعمال می‌کند[۱۷]. به علاوه استفاده از متفورمین در افراد بزرگسال چاق غیر دیابتی منجر به کاهش در جذب غذا و کاهش وزن همراه با کاهش در گلوکز، چربی‌های خون و انسولین در وضعیت ناشتا می‌شود. گزارشاتی وجود دارد که متفورمین علاوه بر اثرات ذکر شده بالا میزان لپتین پلاسما و ذخایر چربی را نیز کاهش می‌دهد[۱۸،۱۹،۲۰].

با عنایت به اینکه متفورمین به طور وسیع در بیماران دیابتی استفاده می‌شود وبا توجه به مکانیسم عمل متفورمین و اثر احتمالی آن روی ترشح لپتین هدف این مطالعه اثرات این دارو روی سطح خونی لپتین و کاهش قند در یک دوره زمان یک ماهه بود.

روش بررسی

۲۵ بیمار دیابتی نوع II مراجعه کننده به مرکز تحقیقات دیابت یزد که دارای $BMI>30\ Kg/m^2$ به روش Clinical Trial به صورت قبل و بعد از درمان با متفورمین وارد مطالعه شدند. به هر بیمار ۱۰۰۰ میلی گرم متفورمین به صورت قرص، ۲ بار در روز به مدت یک ماه تجویز شدو یک نمونه خون ناشتا قبل و بعد از مصرف دارو گرفته شد و در ۲۰- درجه سانتیگراد فریز شد و در زمان سنجش نمونه‌ها به درجه اطاق رسانده و اندازه‌گیری شد.

روشهای اندازه‌گیری

گلوکز، کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL- کلسترول و HDL- کلسترول با روش‌های رایج آزمایشگاهی اندازه‌گیری شد. HbA1c با استفاده از روش کروماتوگرافی تعویض یون و با استفاده از دستگاه Drew-DS5-UK اندازه‌گیری شد. غلظت انسولین خون بیماران با استفاده از روش الیزا ساندویچی (Webster, Texas USA, DSL- Insulin ELISA) اندازه‌گیری شد. لپتین با استفاده از روش الیزا ساندویچی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

(DRG Leptin (sandwich) ELISA,Germany) اندازه‌گیری شد. همچنین FFM هر بیمار از فرمول‌های FFM=5.1height $^{1.14}\times$ weight $^{0.41}$ برای آقایان و FFM= 5.34 height $^{1.47}\times$ weight $^{0.33}$ برای خانم‌ها محاسبه شد [۲۳،۲۴].

نتایج فاکتورهای اندازه‌گیری شده به صورت میانگین و انحراف معیار نشان داده شده و جهت تجزیه و تحلیل آماری نتایج گلوکز، چربی‌های خون و HbA1c و لپتین و انسولین، همچنین وزن بدن، BMI ، توده چربی بدن(FM) و توده چربی آزاد بدن(FFM) از آزمون Paired T- Test استفاده شد.

نتایج

اثر متفورمین روی فاکتورهای وزنی : همانطور که در جدول(۱) مشاهده می‌گردد با مصرف دارو، میانگین وزن بدن، BMI ، FFM و FM بیماران قبل و بعد از درمان از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نیافته است.

جدول (۱):میانگین وزنی فاکتورهای وزنی قبل و بعد از درمان

فاکتورهای وزنی	قبل ازدرمان			بعد از درمان			p
	تعداد	میانگین	SD	تعداد	میانگین	SD	
وزن بدن(Kg)	۲۵	۷۲/۴	۱۱/۲	۲۵	۷۱/۶	۱۰/۵	/۱۵۷
BMI (Kg/m2)	۲۵	۳۹/۳	۲/۹	۲۵	۳۹/۵	۲/۷	/۴۵۷
FFM/Kg	۲۵	۴۹	۹/۱	۲۵	۴۹/۱	۸/۵	/۹۶۷
FM/Kg	۲۵	۲۳/۲	۹/۲	۲۵	۲۲/۵	۶/۸	/۵۱۷

اثر متفورمین روی فاکتورهای بیوشیمیایی و متابولیسمی: اثر مصرف دارو در دوره زمانی یک ماهه روی ترشح هورمونهای انسولین و لپتین و فاکتورهای بیوشیمیایی مورد بررسی قرار گرفت. چنانچه جدول (۲) نشان می‌دهد، میانگین میزان هورمون لپتین خون بیماران قبل و بعد از درمان و همچنین میانگین غلظت هورمون انسولین بیماران قبل و بعد از درمان از نظر آماری تفاوت معنی‌داری ندارد اما میانگین غلظت گلوکز خون بیماران قبل و بعد از درمان از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نشان می‌دهد به طوری که میانگین غلظت گلوکز خون بیماران بعد از درمان به طور معنی‌دار کاهش یافته است($p<۰/۰۵$). ولی این کاهش گلوکز در میانگین درصد HbA1c ظاهر نشده است($p<۰/۰۵$) (جدول ۲). همچنین اثر مصرف دارو روی چربیهای بدن در جدول(۲) ارایه شده است. میانگین غلظت کلسترول، تری‌گلیسرید و LDL - کلسترول خون بیماران قبل و بعد از درمان از نظر آماری تفاوت معنی‌داری پیدا کرده، به طوری که میانگین غلظت کلسترول، تری گلیسرید و LDL - کلسترول بیماران بعد از درمان به طور چشمگیر کاهش یافته است ($p>۰/۰۵$). ولی میانگین غلظت HDL- کلسترول خون بیماران قبل و بعد از درمان از نظر آماری به طور معنی‌دار تفاوتی ندارد(جدول ۲).

جدول (۲): میانگین پارامترهای بیوشیمیایی بیماران قبل و بعد از درمان

پارامترهای بیوشیمیایی	قبل ازدرمان			بعد از درمان			p
	تعداد	میانگین	SD	تعداد	میانگین	SD	
لپتین(ng/ml)	۲۵	۲/۲	۲/۹۶	۲۵	۲/۲۴	۰/۸۱۵	۲/۵۴
انسولین(µIU/ml)	۲۵	۱۲/۵	۱۵/۸	۲۵	۱۴/۸	۱۳/۲	۰/۵۲۵
گلوکز(mg/dl)	۲۵	۲۱۴/۴	۵۵/۳	۲۵	۱۶۴	۰/۰۰۲	۶۲/۹
HbA1c درصد	۲۵	۹/۸	۲	۲۵	۹/۱	۰/۱۴	۲/۷
کلسترول(mg/dl)	۲۵	۲۲۹/۵	۴۱/۴	۲۵	۲۰۶/۲	۰/۰۰۵	۴۴/۸
تری گلیسرید (mg/dl)	۲۵	۲۲۹	۸۳/۶	۲۵	۱۹۰/۴	۰/۰۱۲	۸۵/۸
HDL کلسترول (mg/dl)	۲۵	۴۸/۹	۲۴	۲۵	۴۶/۲	۰/۵۴۶	۹/۸
LDL کلسترول (mg/dl)	۲۵	۱۴۴/۶	۵۱/۴	۲۵	۱۲۴/۲	۰/۰۴۲	۴۴/۲

ارتباط لپتین با پارامترهای بیوشیمیایی: نتایج آنالیز آماری نشان می‌دهد که هورمون لپتین خون با انسولین قبل و بعد از درمان یک ارتباط معنی‌دار دارد، که این ارتباط بعد از درمان معنی‌دار نمی‌باشد. ارتباط لپتین با BMI و توده چربی بدن قبل و بعد از درمان یک ارتباط مستقیم و ضعیف دارد که از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد همچنین هورمون لپتین خون با گلوکز، کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL-کلسترول ارتباط معکوس و ضعیف

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

داشته که این ارتباط نیز از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۳).

جدول۳- ارتباط لپتین خون با پارامترهای بیوشیمیایی دیگر بیماران

پارامترهای بیوشیمیایی	لپتین قبل از درمان			لپتین بعد از درمان		
	تعداد	P	r	تعداد	P	r
انسولین	۲۵	۰	۰/۷۶۷	۲۵	۰/۷۲۵	۰/۰۷۴
گلوکز	۲۵	۰/۴۳۰	-۰/۱۶۵	۲۵	۰/۴۱۲	-۰/۱۷۲
HbA1c	۲۵	۰/۰۱۷	-۰/۴۷۱	۲۵	۰/۸۵۴	-۰/۰۳۹
کلسترول تام	۲۵	۰/۹۳۱	۰/۰۱۸	۲۵	۰/۸۶۳	-۰/۰۳۶
تری گلیسرید	۲۵	۰/۸۱۱	-۰/۰۵۰	۲۵	۰/۴۲۹	-۰/۱۶۵
HDL- کلسترول	۲۵	۰/۹۱۸	-۰/۰۲۲	۲۵	۰/۴۱۸	۰/۱۶۹
LDL- کلسترول	۲۵	۰/۹۹	-۰/۰۰۳	۲۵	۰/۸۶۵	-۰/۰۳۶
وزن بدن	۲۵	۰/۵۹۴	۰/۱۱۲	۲۵	۰/۸۷۵	۰/۰۳۳
BMI	۲۵	۰/۲۶۰	۰/۲۳	۲۵	۰/۴۱۷	۰/۱۷
FFM	۲۵	۰/۱۰۳	۰/۳۳	۲۵	۰/۰۸	۰/۳۵۶
FM	۲۵	۰/۰۱۸	۰/۴۷	۲۵	۰/۰۱۲	۰/۴۹۳

بحث و نتیجه گیری

مطالعات متعدد نشان می‌دهند که متفورمین یک عامل ضد هیپرگلیسمی است که باعث کاهش وزن و BMI در افراد می‌شود و به طور وسیع در بیماران دیابتی استفاده می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط Kay و همکاران[۱۸] و Freemark و Bursey [۲۱] از متفورمین جهت درمان افراد مورد مطالعه استفاده کردند، به ترتیب مقدار ۸۵۰ میلی‌گرم در روز به مدت دو ماه و مقدار ۱۰۰۰ میلی‌گرم به مدت ۶ ماه استفاده شده که در هر دو مطالعه BMI و وزن بدن و توده چربی بدن بعد از درمان کاهش چشمگیری نشان داد.

دراین مطالعه اثر داروی متفورمین با میزان تجویز ۱۰۰۰ میلی گرم در روز برای مدت یک ماه سبب کاهش در میزان قند خون شد ($p<0.05$) و موافق با دیگر مطالعات انجام شده است[۱۳،۱۹] ولی به علت طول دوره درمان (یک ماه در مقایسه با دو و شش ماه) اثرات آن روی کاهش وزن و HbA1c به صورت معنی‌دار ظاهر نشده است (جدول ۲).

مطالعات مختلف نشان می‌دهد که اثر متفورمین باعث کاهش چشمگیر چربی‌های خون شده است [۱۹،۲۱] نتایج مطالعه ما نیز نشان می‌دهد که میزان کلسترول و تری گلیسرید وLDL - کلسترول بعد از درمان کاهش داشته است ($P<۰/۰۵$) این نتایج احتمالا نشان می‌دهد که این دارو با اثر روی راه‌های متابولیسمی علاوه برکاهش گلوکز سبب اصلاح چربی‌ها در این بیماران می‌شود[۱۷،۲۲،۲۳].

مطالعات متعدد و ضد و نقیضی درباره ارتباط لپتین با انسولین منتشر شده است، به گونه‌ای که بعضی از مطالعات یک ارتباط مستقیم لپتین با انسولین را مطرح می‌کنند. درحالی‌که مطالعات دیگر این ارتباط را رد می‌کند [۱۹،۲۴]. نتایج آنالیز آماری این مطالعه نیز ارتباط بین میزان لپتین و انسولین قبل از درمان یک ارتباط معنی‌دار نشان می‌دهد که این ارتباط بعداز درمان معنی‌دار نیست (جدول ۳). احتمالا متفورمین از طریق تداخل در راه‌های متابولیسمی این دو هورمون اثرات خود را اعمال نموده است.

سپاسگزاری

از کلیه عزیزانی که در اجرای این مطالعه ما را یاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1- Mantzoros CS, et al. ***Leptin in search of role (s) in human physiology and pathophysilogy*** . Clinical Endocrinology, 1998 , 49 : 551- 567.

2- Tritos NA, Mantzoros CS , et al. ***Leptin its role in obseity and beyond*** . Diabetologia, 1997 ; 40: 1371-1379.

3- Kennedy GC. ***The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat*** . Proceedings of the Royal Society, 1953; 140 : 578-592.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]

4- Hervey GR. ***The effect of lesions in hypothalamus in parabiotic rats .*** Journal of Physiology, 1958; 145: 336-342.

5- Zhang Y, et al. ***Positional cloning of the obese gene and its human homolouge .*** Nature, 1998 , 372 : 425 – 432.

6- Huasberger FX. ***Parabiosis and transplantation exprimentation hereditarily obese mice .*** Anatomical Recordes, 1959 ,130-313.

7- Coleman DL & Hummal KP. ***Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice .*** American Journal of Physiology, 1969, 217: 1298 – 1304.

8- Wallace M. ***Measurement of leptin binding in the human circulation .*** Annal Clinical Biochemistry; 2000, 37:244-252.

9- Gonzalez RR, Caallero-campo P. Jasper M. ***Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst.*** J. Clin. Endocrino & Metabolism, 2000, 85(12): 4883-4888.

10- Auwtex J, Steels B, ***Leptin.*** Lancet, 1998, 351: 737-742.

11- EL-Haschimi K, Lehert H. ***Leptin resistance or why leptin fails to work in obesity.*** Clin Endocrinol Diabetes,2002) 111: 2-7.

12- Fruhbeck G, Salvador J. ***Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism.*** Diabetologia, 2000, 43:3-12.

13- Emilsson V, Liu YL, Cawthrone MA, Morton NM, Davenport K. ***Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion.*** Diabetes, 1997; 46: 313-316.

14- Leclerq-Meyer V, Considine RV, Sener A., Malaisse WJ. ***Do leptin recptors play a functional role in the endocrine pancreas?*** Biochem Biophys Res Commun, 1996; 229: 794-798.

15- Harvey J, McKenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford ML. ***Leptin activates ATP-sensitive potasium channels in the rat insulin secreting cell line, CRI-GI.*** J Physiol, 1997; 504: 527-735.

16- Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, ***Crystal structure of the obese protein leptin-***E100. Nature, 1997, 387: 206-209.

17- Lupi R, MarchettiP, Maffei M, et al. ***Effects of acute or prolonged exposure to human leptin on isolated human islet function.*** Biochem Biophys Res Commun, 1999; 256: 637-641.

18- Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, et al. ***Beneficial effect of Metformin in normoglycemicmorbidly obese adolescents.*** Metabolism, 2001; 50(12): 1457-1461.

19- Caro JF, Dolim LG, Pories WJ, et al. ***Cellularalternation in liver, obesity skeletal muscle,adipos etissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes.*** Diabetes Metab Rev, 1989; 5: 665-689.

20- Alezadeh R, Lagley G, Upchurch L, et al. ***Benficial effects of diazooxide in obese hyperinsulinemic adults.*** J Clin Endocrinol Metab, 1998; 83: 1911-1915

21- Freemark M, Bursey D. ***The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and family history of type 2 iabetes.*** Pediatrics, 2001; 107(4): 55.

22- Kiefer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG, Habener JF. ***Lpetin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K channels in pancreatic β-cells.*** Diabetes, 1997; 46: 1087-1093.

23- Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Ashford MLJ. ***Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels.*** Nature, 1997; 390: 521-525.

24- Kuch B, et al. ***Indexation of left ventricular mass in adults with a novel approximation for fat-free mass.*** J of Hypertension,2000; 19(1):135-142

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-09]