

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 ۳۰ سال و بالای ۳۰ Kg/m² 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. **نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان می‌دهد اگر چه متفورمین باعث 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

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

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 سال ۱۹۵۳ ارائه 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

* نویسنده مسئول: استادیار گروه بیوشیمی یزد- احمد آباد- دانشکده پزشکی،
تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۶۱۲۸-۰۳۵۱، نمابر- ۰۳۵۱-۸۲۲۹۵۰۰، E mail: mohiti_99@yahoo.com
۲- دانشجوی کارشناس ارشد بیوشیمی
۳- استادیار گروه بیماریهای داخلی، فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم
۲۰۱ و ۳- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد
تاریخ دریافت ۱۳ مهر ۱۳۸۳ تاریخ پذیرش ۱۶ اسفند ۱۳۸۳

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. گزارشات 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 و با 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 $BMI > 30 \text{ Kg/m}^2$ 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 شد و 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 اندازه گیری 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 ساندریجی (Webster, Texas USA, DSL- Insulin ELISA) اندازه‌گیری شد. لپتین با استفاده از روش الیزا ساندریجی

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 اسید آمینه ۱۶ KD 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 نوروپتید Y در هسته آرکوئت است. نوروپتید 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 نوروپتید 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 (۲۸). وجود ایزوفرمن 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

غلظت گلوکز خون بیماران بعد از درمان به طور معنی دار کاهش یافته است ($p < 0/05$). ولی این کاهش گلوکز در میانگین درصد HbA1c ظاهر نشده است ($p < 0/05$) (جدول ۲). همچنین اثر مصرف دارو روی چربیهای بدن در جدول (۲) ارایه شده است. میانگین غلظت کلسترول، تری گلیسرید و LDL - کلسترول خون بیماران قبل و بعد از درمان از نظر آماری تفاوت معنی داری پیدا کرده، به طوری که میانگین غلظت کلسترول، تری گلیسرید و LDL - کلسترول بیماران بعد از درمان به طور چشمگیر کاهش یافته است ($p > 0/05$). ولی میانگین غلظت HDL - کلسترول خون بیماران قبل و بعد از درمان از نظر آماری به طور معنی دار تفاوتی ندارد (جدول ۲).

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

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

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

(DRG Leptin (sandwich) ELISA, Germany) اندازه گیری شد. همچنین FFM هر بیمار از فرمول های $FFM = 5.1 \times height$ و $FFM = 5.34 \times weight^{0.41} \times height^{1.47}$ برای آقایان و $FFM = 5.34 \times weight^{0.33} \times height^{1.47}$ برای خانمها محاسبه شد (۲۳، ۲۴). نتایج فاکتورهای اندازه گیری شده به صورت میانگین و انحراف معیار نشان داده شده و جهت تجزیه و تحلیل آماری نتایج گلوکز، چربی های 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 می گردد با مصرف دارو، میانگین وزن بدن، BMI، FFM و FM بیماران قبل و بعد از درمان از نظر آماری تفاوت معنی داری نیافته است.

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

p	بعد از درمان		قبل از درمان		فاکتورهای وزنی		
	SD	تعداد میانگین	SD	تعداد میانگین			
۰/۱۵۷	۱۰/۵	۷۱/۶	۲۵	۱۱/۲	۷۲/۴	۲۵	وزن بدن (Kg)
۰/۴۵۷	۲/۷	۳۹/۵	۲۵	۲/۹	۳۹/۳	۲۵	BMI (Kg/m2)
۰/۹۶۷	۸/۵	۴۹/۱	۲۵	۹/۱	۴۹	۲۵	FFM/Kg
۰/۵۱۷	۶/۸	۲۲/۵	۲۵	۹/۲	۲۳/۲	۲۵	FM/Kg

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 می دهد، 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 معنی داری ندارد اما میانگین غلظت گلوکز خون بیماران قبل و بعد از درمان از نظر آماری تفاوت معنی داری نشان می دهد به طوری که میانگین

BMI و وزن بدن و توده چربی بدن بعد از درمان کاهش چشمگیری نشان داد.

در این 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 معنی دار ظاهر نشده است (جدول ۲).

مطالعات مختلف نشان می دهد که اثر متفورمین باعث کاهش چشمگیر چربی های خون شده است^(۱۹،۲۱) نتایج مطالعه ما نیز نشان می دهد که میزان کلسترول و تری گلیسرید و LDL - کلسترول بعد از درمان کاهش داشته است ($P < 0.05$) این نتایج احتمالاً نشان می دهد که این دارو با اثر روی راه های متابولیکی علاوه بر کاهش گلوکز سبب اصلاح چربی ها در این بیماران می شود^(۱۷،۲۲،۲۳).

مطالعات متعدد و ضد و نقیضی درباره ارتباط لپتین با انسولین منتشر شده است، به گونه ای که بعضی از مطالعات یک ارتباط مستقیم لپتین با انسولین را مطرح می کنند. در حالی که مطالعات دیگر این ارتباط را رد می کند^(۱۹،۲۴). نتایج آنالیز آماری این مطالعه نیز ارتباط بین میزان لپتین و انسولین قبل از درمان یک ارتباط معنی دار نشان می دهد که این ارتباط بعد از درمان معنی دار نیست (جدول ۳). احتمالاً متفورمین از طریق تداخل در راه های متابولیکی این دو هورمون اثرات خود را اعمال نموده است.

سپاسگزاری

از کلیه عزیزانی که در اجرای این مطالعه ما را یاری نموده اند، تشکر و قدردانی می شود.

داشته که این ارتباط نیز از نظر آماری معنی دار نمی باشد (جدول ۳).

جدول ۳- ارتباط لپتین خون با پارامترهای بیوشیمیایی دیگر بیماران

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

بحث و نتیجه گیری

مطالعات متعدد نشان می دهند که متفورمین یک عامل ضد هیپرگلیسمی است که باعث کاهش وزن و BMI در افراد می شود و به طور وسیع در بیماران دیابتی استفاده می شود. در مطالعه ای که توسط Kay و همکاران^(۱۸) و Freemark و Bursey^(۲۱) از متفورمین جهت درمان افراد مورد مطالعه استفاده کردند، به ترتیب مقدار ۸۵۰ میلی گرم در روز به مدت دو ماه و مقدار ۱۰۰۰ میلی گرم به مدت ۶ ماه استفاده شده که در هر دو مطالعه

References

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

- obesity 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.

- 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 homologue* . Nature, 1998 , 372 : 425 – 432.
- 6- Huasberger FX. *Parabiosis and transplantation experimentation hereditarily obese mice* . Anatomical Record, 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. Endocrinol & Metabolism, 2000, 85(12): 4883-4888.
- 10- Auwtx 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, Cawthron 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- Leclercq-Meyer V, Considine RV, Sener A., Malaisse WJ. *Do leptin receptors 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 potassium 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, Marchetti P, 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 normoglycemic morbidly obese adolescents*. Metabolism, 2001; 50(12): 1457-1461.
- 19- Caro JF, Dolim LG, Pories WJ, et al. *Cellular alteration in liver, obesity skeletal muscle, adipose tissue 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. *Beneficial effects of diazoxide 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 diabetes*. Pediatrics, 2001; 107(4): 55.
- 22- Kiefer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG, Habener JF. *Leptin 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