مجله دیابت و لیپید ایران. پاییز ۱۳۸۵؛ دوره ۶ (شماره ۱): ۶۶-۵۷

سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به دیابت بارداری

ژیلا مقبولی[۱] ، آرش حسین نژاد[۱] ، محسن خوش‌نیت نیکو[۱]، سید مسعود ارزاقی[۱]، مظاهر رحمانی[۱] ، باقر لاریجانی*[۱]

چکیده

مقدمه: مطالعات اندک انجام شده طی بارداری، نتایج متناقضی از نقش غلظت لپتین در اختلالات مرتبط با بارداری و هموستاز گلوکز را گزارش کرده‌اند. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط سطح سرمی لپتین با ابتلا به دیابت بارداری است.

روش‌ها: این مطالعه به صورت مقطعی در ۷۴۱ زن باردار مراجعه کننده به بیمارستان‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. آزمون غربالگری مورد استفاده، GCT (Glucose challenge test)با ۵۰ گرم گلوکز یکساعته با معیار گلوکز بالاتر از ۱۳۰ mg/dl بود. در موارد اختلال این آزمون ، پیگیری با آزمون GTT (Glucose tolerance test) با ۱۰۰ گرم گلوکز سه ساعته بر اساس معیار های کارپنتر و کوستان جهت تشخیص دیابت بارداری استفاده شد. غلظت مادری لپتین نیز مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: بیماران مبتلا به دیابت بارداری نسبت به زنان سالم دارای سن، تعداد فرزند، نمایه توده بدنی و سطح سرمی لپتین بالاتری نسبت به افراد سالم بودند. در تحلیل رگرسیون لجستیک، بعد از تعدیل شاخص توده بدنی و سن، ابتلا به دیابت بارداری، ارتباط مستقلی با غلظت سرمی لپتین داشت.

نتیجه‌گیری: اندازه‌گیری لپتین ممکن است در شناخت زنان در معرض خطر ابتلا به دیابت بارداری موثر باشد.

واژگان کلیدی: دیابت بارداری، لپتین، عوامل خطرزا، پیشگویی

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی***: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی،طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز ومتابولیسم، واحد آموزش عمومی. تلفن: ۸۴۹۰۲۷۹۴؛ نمابر: ۸۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۱۵
تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۱/۲۰

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

مقدمه

لپتین هورمونی است که به طور عمده از بافت چربی تولید می‌شود [۴-۱]. این هورمون، یک محرک مولکول آوران است که سبب تحریک گیرنده‌های مرکز سیری هیپوتالاموس (مرتبط با کاهش دریافت غذا و افزایش مصرف انرژی) می‌شود [۲، ۵]. لپتین به عنوان یک سیگنال سیری از توده چربی محیطی ترشح و به بطن میانی هیپوتالاموس می‌رسد که محل تنظیم برخی از واسطه‌های عصبی است و به این ترتیب می‌تواند سبب تغییر اشتها شود [۶]. با این ساز و کار، لپتین در تنظیم وزن بدن، حجم چربی و تعادل انرژی از طریق مصرف انرژی و محدود کردن اشتها نقش دارد [۸،۷،۵]. همچنین این هورمون به عنوان یک سیگنال اصلی در محدود کردن ترشح انسولین به واسطه سلول‌های بتای پانکراس و تنظیم هموستاز گلوکز مطرح است [۹،۶].

تغییرات لپتین طی بارداری، عموما با تغییرات ذخیره چربی مادر و متابولیسم گلوکز ارتباط دارد، به طوری که غلظت لپتین در مادر در حدود ۲ تا ۳ برابر غلظت غیر بارداری افزایش می‌یابد که حداکثر افزایش در حدود هفته ۲۸ بارداری است [۱۰]. بر اساس نتایج اغلب مطالعات، سطح لپتین پلاسما در زنان باردار در مقایسه با زنان سالم غیر باردار (با سن و شاخص توده بدنی قبل از بارداری یکسان) بالاتر است [۱۳-۱۱]. این افزایش طی بارداری می‌تواند ناشی از افزایش غلظت آزاد پلاسمایی لپتین و تغییرات پروتیین‌های باند شده به لپتین باشد [۱۴،۱۳]. طی بارداری لپتین به میزان قابل توجهی از تروفوبلاست جفت به داخل جریان خون مادر ترشح می‌شود که میزان غلظت آن مشابه زنان غیرباردار چاق است [۳]. همچنین این افزایش ممکن است ناشی از بیش تنظیمی[1] ساخت لپتین از بافت چربی در حضور افزایش مقاومت به انسولین و افزایش انسولین خون در نیمه دوم بارداری باشد [۱۵].

از طرفی بررسی‌های نشان می‌دهند که لپتین به طور مستقیم بر میزان حساسیت به انسولین کل بدن تاثیر دارد. این اثر از طریق تنظیم متابولیسم گلوکز در عضلات اسکلتی با واسطه انسولین [۱۶] و همچنین تنظیم گلوکونئوژنز در کبد، اعمال می‌شود [۱۷]. در مجموع بنظر میرسد که لپتین یک اثر محدود کننده بر ترشح انسولین دارد [۹].

مطالعات انجام شده در انسان در مورد اثر دیابتوژنیک لپتین متناقض است [۹] و ممکن نقش میانجی در متابولیسم گلوکز طی بارداری داشته باشد [۱۸].

شناخت کمتری از عملکرد لپتین طی بارداری وجود دارد. مطالعات اندک انجام شده در بارداری، نتایج متناقضی از نقش لپتین در اختلالات مرتبط با بارداری و هموستاز گلوکز را گزارش کرده‌اند [۱۹،۱۱].

انسولین و گلوکوکورتیکوییدها عوامل مهمی در تولید و ترشح لپتین هستند که هر دو طی بارداری افزایش می‌یابند [۱۳،۱۲]. این عوامل با افزایش توده چربی مادر نیز مرتبط هستند که می‌تواند با متابولیسم گلوکز نیز در ارتباط باشد [۱۱].

بارداری طبیعی با سطح بالایی از استروژن و پروژسترون همراه است که با کاهش حساسیت به انسولین مرتبط است، و ممکن است محرک ترشح لپتین از بافت چربی باشد [۱۶].

دیابت بارداری، شایع‌ترین اختلال متابولیک طی بارداری است که با مقاومت به انسولین و اختلال در ترشح انسولین مشخص می‌شود و این بیماری رابطه تنگاتنگی با دیابت نوع ۲ و چاقی در دوران پس از زایمان دارد [۲۳-۲۰]. از آنجا که مشخصه بارز دیابت بارداری مقاومت به انسولین است و افراد مبتلا در خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ هستند، مطالعه بیماران دیابت بارداری می تواند نمونه مناسبی جهت مطالعه وضعیت کلی دیابت باشد. از طرفی بارداری و دیابت بارداری امکان بررسی همزمان وضعیت لپتین ، تغییرات وزن بدن ، مقاومت به انسولین و ترشح انسولین را فراهم می‌کند.

هدف از این مطالعه بررسی ارتباط سطح سرمی لپتین با مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت بارداری است.

روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی[2] در سال ۱۳۸٤ و در میان زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستان‌های تابعه دانشگاه

[1] Up regulation

[2] Cross Sectional

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

علوم پزشکی تهران انجام شد. موارد ابتلا به دیابت قبل از بارداری از مطالعه خارج شدند. پس از اخذ رضایت‌نامه تمامی مراجعین در هفته ۲٤ تا ۲۸ بارداری از نظر دیابت بارداری با روش غربالگری همگانی[1]، بررسی شدند. در مواردی که عوامل خطرزا وجود داشت؛ در نخستین مراجعه این بررسی انجام و در صورت طبیعی بودن این آزمون، پیگیری مانند سایر موارد مجددا در هفته ۲٤ تا ۲۸ بارداری تکرار شد. این عوامل خطرزا عبارت بودند از: وجود علایم هیپرگلیسمی (پرنوشی، ادرار زیاد)، گلیکوزوری، افزایش وزن غیر طبیعی، چاقی، سن بیشتر از ۳٤ سال، تعداد زایمان بیشتر از ۵ مورد، سابقه سقط یا هر نوع اختلال در حاملگی قبلی، سابقه نوزاد ماکروزوم، ادم، فشار خون غیر طبیعی و پروتیینوری.

کلیه مواردی که یک نوبت اختلال در آزمون تشخیصی داشتند و یا علایم هیپرگلیسمی، گلیکوزوری یا افزایش غیر طبیعی وزن وجود داشت؛ پیگیری مجدد در هفته ۳۲ بارداری انجام پذیرفت. آزمون غربالگری مورد استفاده، آزمون چالش گلوکز[2] (GCT) ۵۰ گرمی یک ساعته با معنی‌دار گلوکز مساوی یا بیشتر از ۱۳۰ mg/dl بود. در موارد اختلال این آزمون، پیگیری با آزمون تحمل گلوکز[3] (GTT) ۱۰۰ گرمی سه ساعته انجام شد . برای انجام این آزمون ،۳ روز آمادگی (شامل استفاده حداقل ۱۵۰ گرم در روز کربوهیدرات) توصیه شد و در روز چهارم بعد از ۱۲-۸ ساعت ناشتایی آزمون به انجام رسید. برای انجام این آزمون ، چهار نوبت نمونه گیری در زمان‌های ۰، ۱، ۲، ۳ ساعت پس از مصرف ۱۰۰گرم گلوکز از فرد گرفته شد. معیار تشخیص دیابت بارداری، حداقل دو نوبت اختلال در آزمون تشخیصی براساس معیارهای کارپنتر کوستون بوده است [۲۵،۲٤]. همچنین اختلال تنها در یک نوبت از آزمون‌های ذکر شده به عنوان اختلال تحمل کربوهیدرات[4] در نظر گرفته شد. مقادیر طبیعی برای هر یک از نمونه‌های گرفته شده در زمان‌های ۰، ۱، ۲، ۳ به ترتیب ۹۵، ۱۸۰، ۱۵۵، ۱٤۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌باشد.

در تمامی بیماران معاینه فیزیکی کامل انجام و سوابق بیماری‌های قبلی در پرسشنامه مربوطه ثبت گردید و کلیه بیماران تا زمان زایمان پیگیری شدند.

تمامی نمونه‌های خون سانتریفوژ و نمونه پلاسمای بدست آمده جهت اندازه‌گیری گلوکز به آزمایشگاه بیمارستان شریعتی منتقل شدند. روش اندازه‌گیری قند، گلوکز اکسیداز با CV کمتر از ۵٪ و دستگاه مورد استفاده اتوانالیزر هیتاچی مدل ۹۰۲ بود.

انسولین به روش رادیوایمونواسی (RIA) با استفاده از کیت Biosorce ساخت دانمارک با inter ۸/۲٪ و intra ۷/۱٪ و پپتید C به روش ELISA با استفاده از کیت Monobind ساخت دانمارک با inter ۶/۳۲٪ و intra ۱/۹٪ در نمونه‌های سرمی زمانهای ناشتا ، ۱، ۲، و ۳ آزمون تحمل قند ۱۰۰ گرمی سه ساعته اندازه‌گیری شدند. سطح سرمی لپتین در ساعت صفر آزمون GTT ۵۰ گرمی با inter ۳/۲۲٪ و intra ۲/۳٪ به روش ELISA با استفاده از کیت DRG ساخت آلمان بررسی شد.

جهت بررسی مقاومت به انسولین، شاخص مقاومت به انسولین بر اساس HOMA [۲۶] و شاخص حساسیت به انسولین بر اساس QUICKI [۲۷]، و IS_{OGGT} [۲۸] استفاده شدند.

شاخص HOMA[5]، بر اساس حاصل‌ضرب قند سرم ناشتا (mmol/l) در انسولین سرم ناشتا (mIU/l) تقسیم بر ثابت ۲۲/۵ محاسبه و شاخص IS_{QUIKY}[6] بر اساس معکوس لگاریتم مجموع انسولین ناشتا و گلوکز ناشتا محاسبه می‌شود.

کلیه اطلاعات بدست آمده در بانک اطلاعاتی نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۱/۵) ذخیره و سپس تحلیل آماری انجام شد. از آزمون T دوطرفه و تحلیل واریانس برای مقایسه میانگین مقادیر بدست آمده در گروه‌های مورد بررسی استفاده شده، همچنین جهت مقایسه فراوانی هر یک از عوامل مورد بررسی در گروه‌های مورد مطالعه، از آزمون مجذور کای استفاده شد. از آنجایی‌که توزیع مقادیر سرمی لپتین توزیع نرمال نداشت، لذا از تغییر متغیر لپتین در پایه

[1] Universal Screening
[2] Glucose Challenge Test
[3] Glucose Tolerance Test
[4] IGT= impair glucose tolerance

[5] IS_{HOMA}= (FPG*FPI)/22.5 IS_{OGTT}= 10000/√(FPG*FPI)* (G*I)
[6] (Quantitative insulin sensitivity check index) IS_{QUICKY}= $1/[\log(I_0)+\log(G_0)]$

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

لگاریتم پترین استفاده شد، سپس جهت تعیین ارتباط لپتین با مقاومت به انسولین همبستگی پیرسون و آنالیز رگرسیون استفاده شد. مقادیر اختلاف با ارزش P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شدند. در ارزیابی ارتباط غلظت لپتین پلاسما با خطر دیابت بارداری از تحلیل رگرسیون استفاده شد.

یافته‌ها

از مجموع ۷۴۱ خانم باردار مراجعه کننده، ۵۲ نفر(۷٪) مبتلا به دیابت بارداری تشخیص داده شدند و ۱۶۲ (۲۲/۱٪) نفر دچار اختلال تحمل گلوکز بودند . بیماران مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با زنان سالم؛ میانگین سنی، نمایه توده بدنی، تعداد زایمان (جدول ۱) و شاخص HOMA بیشتر و شاخص Quicky کمتری داشتند (جدول ۲). در دو گروه از لحاظ سن بارداری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

مقادیر گلوکز ناشتا، انسولین و پپتید C ناشتا در بیماران مبتلا به دیابت بارداری به طور معنی‌داری بالاتر بود . غلظت لپتین سرم در زنان مبتلا به دیابت بارداری به‌طور معنی داری بالاتر از زنان سالم بود در حالی‌که ارتباط معنی داری در سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به اختلال تحمل قند و زنان سالم وجود نداشت (جدول ۱).

جدول ۱-مقایسه متغیرها در سه زیرگروه مورد بررسی

متغیر/ گروه	مبتلا به دیابت بارداری (۵۲ نفر)	مبتلا به اختلال تحمل قند(۱۶۲نفر)	سالم (۵۲۷ نفر)
سن (سال)*	۳۰/۲۳ ±۵/۷§	۲۶/۹۰ ±۵/۳۲§§	۲۵/۱۴±۴/۴۴
تعداد زایمان**	۲(۲) §	۲(۱)	۱(۱)
هفته بارداری (هفته)*	۲۳/۹±۸/۵§	۲۶/۴±۳/۴	۲۵/۹۴±۳/۱
نمایه توده بدن (Kg/m^2)*	۲۸/۵±۴/۷۳	۲۶/۵±۶/۸۵§§	۲۴/۴۴±۴/۸
گلوکز ناشتا (mmol/l)*	۵/۵±۱/۴۸§	۴/۴۲±۰/۶۶§§	۴/۱۵±۰/۶۱
انسولین ناشتا (µIU/ml)*	۲۱/۶۹±۱۸/۱۲§	۱۲/۲۴±۸/۰۳	۱۳/۵۲±۹/۷۶
پپتید-C ناشتا (ng/ml)*	۳/۷۱±۴/۸۱§	۱/۶۶±۲/۷۲	۱/۷۱±۱/۹۳
لپتین (ng/ml)*	۲۹/۰۵±۸/۵۷§	۲۲/۳۵±۱۵/۱۵	۲۰/۳۵±۱۵/۱۵
شاخص HOMA**	۵/۹۸ (۶/۶۲) §	۲/۳۷ (۱/۶۸)	۱/۹۸(۱/۸۷)
شاخص IS_{OGTT}*	۶۲/۵۳±۳۷/۸۳	۸۹/۴۱±۵۴/۴۹	۱۴۷/۵±۱۶۲/۲۴
شاخص Quicky*	۰/۵۳±۰/۱§	۰/۶۳±۰/۱۲	۰/۶۵±۰/۲

*مقادیر بصورت میانگین±یک انحراف معیار داده شده است.

**مقادیر بصورت میانه (دامنه) داده شده است.

§ بین گروه‌های مبتلا به دیابت بارداری و سالم اختلاف معنی‌دار مشاهده شد (P<۰/۰۵)

§§ بین گروه‌های مبتلا به اختلال تحمل قند و سالم ختلاف معنی‌دار مشاهده شد (P<۰/۰۵)

در همه شرکت‌کننده‌ها غلظت سرمی لپتین با سطح انسولین (P=۰/۰۰۱ ،r = ۰/۳۶) ، نمایه توده بدنی (r= ۰/۲۷ ، P=۰/۰۰۱)، و شاخص HOMA (P=۰/۰۰۱، r=۰/۱۹) ارتباط مستقیم و با شاخص Quicky (r=-۰ /۲۷ ،P=۰/۰۰۱) و IS_{OGTT} (r=-۰/۲۵ ،P=۰/۰۱۲) ارتباط معکوس داشت. غلظت لپتین در افراد با سابقه خانوادگی دیابت و بدون سابقه مشابه بود (به ترتیب ۱۲/۹۲±۲۳/۶۵ در مقایسه با ۱۷/۳۴±۲۳/۷۲، P=۰/۹). این ارتباطات در

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

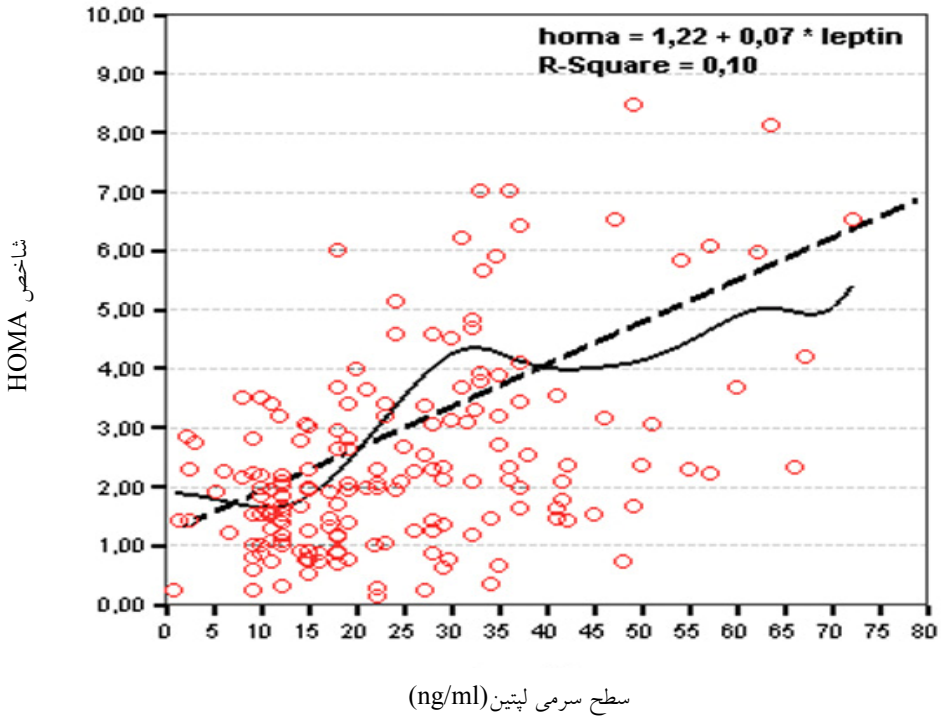
زیر گروههای مبتلایان به دیابت بـارداری، اخـتلال تحمـل قند و سالم نیز مشابه بود (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه ارتباط بین سطح سرمی لپتین و متغیرهای مورد بررسی

	سطح سرمی لپتین					
	مبتلا به دیابت بارداری		مبتلا به اختلال تحمل قند		سالم	
	* P	** r	P	r	P	r
گلوکز ناشتا (mmol/l)	۰/۸۲	-۰/۰۳	۰/۰۰۷	۰/۲۹	۰/۰۲	-۰/۱۶
انسولین ناشتا (µIU/ml)	۰/۰۱	۰/۳۹	۰/۰۰۱	۰/۳۶	۰/۰۰۱	۰/۵۹
پپتید c ناشتا (ng/ml)	۰/۴۹	۰/۱۲	۰/۳۷	۰/۱	۰/۰۰۶	۰/۳۳
شاخص HOMA	۰/۰۰۱	۰/۴۷	۰/۰۱	۰/۴۴	۰/۰۱	۰/۴
شاخص IS_{OGTT}	۰/۱۸	-۰/۲۸	۰/۰۲	-۰/۲۵	۰/۰۳	۰/۷
شاخص Quicky	۰/۰۱۸	-۰/۳۸	۰/۰۲۸	-۰/۲۳	۰/۰۱	-۰/۳
نمایه توده بدنی قبل از بارداری	۰/۰۰۱	۰/۵۹	۰/۰۳	۰/۲۲	۰/۰۰۱	۰/۳۲

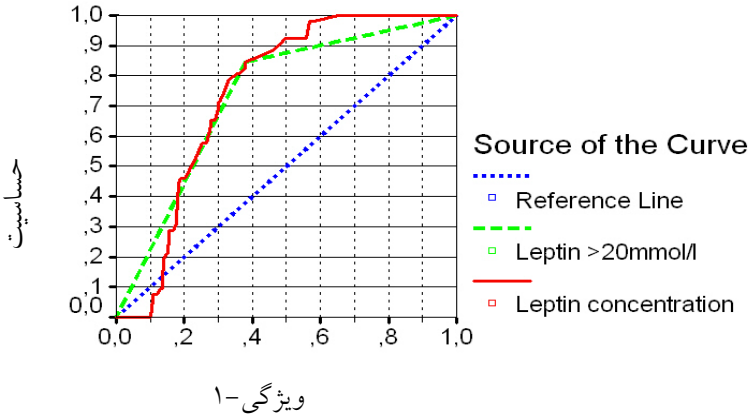
* مقادیر P در آزمون همبستگی پیرسون

** ضریب همبستگی پیرسون



شکل ۱- ارتباط بین سطح سرمی لپتین و شاخص HOMA

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]



شکل ۲- منحنی ROC جهت ارزیابی سطح آستانه لپتین جهت پیشگویی دیابت بارداری

* سطح سرمی لپتین برابر یا بیشتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر بهترین آستانه پیشگویی‌کننده ابتلا به دیابت بارداری بود.

در بررسی مقاومت به انسولین، شاخص HOMA ارتباط معنی داری با سن و نمایه توده بدن داشت. QUIKY و IS_{OGTT} با نمایه توده بدن ارتباط معنی داری داشت ولی با سن ارتباط معنی داری نداشت.

در تحلیل رگرسیون بعد از ورود HOMA به عنوان متغیر وابسته، ارتباط معنی داری بین لپتین(β=۰/۳۵ ،P=۰/۰۰۱) ، سن(β=۰/۱۱ ،P=۰/۰۳) و نمایه توده بدن(β=۰/۱۶ ،P=۰/۰۰۲) به عنوان متغییر مستقل با شاخص HOMA نشان داد. همچنین در تحلیل رگرسیون شاخص QUIKY ارتباط معنی داری با شاخص توده بدنی (β=۰/۲۴ ،P=۰/۰۰۱) و لپتین (β=۰/۲۴ ،P=۰/۰۰۱) داشت. شاخص ISOGTT با شاخص توده بدنی ارتباط معنی داری داشت در حالی‌که با سطح لپتین ارتباط معنی داری وجود نداشت. ارتباط بین سطح سرمی لپتین و شاخص HOMA در شکل ۱ نشان داده شده است.

منحنی ROC جهت ارزیابی سطح آستانه لپتین جهت پیشگویی خطر دیابت بارداری کشیده شد (شکل ۲). سطح سرمی لپتین برابر یا بیشتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر بهترین آستانه پیشگویی‌کننده خطر ابتلا به دیابت بارداری بود (حساسیت ۸۴/۶٪ و اختصاصی ۶۳/۱٪). این سطح از لپتین در تحلیل رگرسیون لجستیک، ابتلا به دیابت بارداری ارتباط مستقلی با غلظت سرمی لپتین داشت .

بحث

در مطالعه حاضر غلظت سرمی لپتین در زنان مبتلا به دیابت بارداری بالاتر از زنان سالم بود که با تعدادی از مطالعات انجام شده در این زمینه همخوانی داشت [۲۹،۱۸،۱۱]. Kautzky- Willer و همکارانش در بررسی مورد شاهدی خود گزارش کردند که غلظت لپتین پلاسما در سه‌ماهه سوم بارداری در بیماران مبتلا به دیابت بارداری بالاتر بود (۲۴/۹ در مقایسه با ng/ml۱۸/۲) [۲۳]. همچنین Haanley و همکارانش در مطالعه خود نشان دادند غلظت لپتین در زنان باردار با اختلال در تحمل قند با وزن طبیعی بالاتر از افراد با قند طبیعی بوده است [۲۹]. در حالی که Festa و همکارانش در مطالعه موردی شاهدی دیگری گزارش کردند که غلظت مادری لپتین به طور معنی‌داری در بیماران مبتلا به دیابت بارداری پایین‌تر بود. این ارتباط فقط در افراد مبتلا به نوع خفیف دیابت بارداری وجود داشته و بعد از تعدیل عوامل مداخله‌گر همچون غلظت انسولین و نمایه توده بدنی، این ارتباط همچنان باقی مانده است [۱۹]. از طرفی غلظت لپتین در زنان باردار مبتلا به

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

دیابت نوع ۱ و زنان باردار با قند طبیعی، تفاوت معنی داری نداشته است [۱۳،۱۲].

تناقض موجود در نتایج مطالعات انجام شده، می‌تواند ناشی اختلاف در طراحی و زمان جمع‌آوری نمونه‌ها باشد. بررسی فیزیولوژیک زنان باردار نشان می‌دهد که غلظت سرمی لپتین قبل ، طی و بعد از زایمان متفاوت بوده است. همچنین ، وضعیت سیری و ناشتایی بر غلظت آن اثر داشته است. تفاوت در سن بارداری ، دریافت رژیم غذایی یا دریافت انسولین بعد از تشخیص و قبل از تعیین سطح لپتین هم عوامل مداخله‌گر دیگر بوده‌اند.

غلظت لپتین ممکن است تحت تأثیر عوامل محیطی همچون رژیم پرکربوهیدرات و سطح بالای فعالیت فیزیکی تغییر کند [۳۰]. فعالیت فیزیکی از طریق اثر بر توده چربی و مهمتر از آن از طریق افزایش حساسیت به انسولین، می‌تواند منجر به کاهش غلظت انسولین شود [۳۱].

تفاوت در ویژگی‌های جمعیتی از جمله تناسب افراد در کنترل قند بعد از تشخیص دیابت بارداری، همچنین توزیع ناهمسان شدت دیابت بارداری می‌تواند در اختلاف مشاهده شده در نتایج مطالعات مؤثر باشد.

از طرفی نوع مطالعات نیز در اختلاف موجود در نتایج نقش مهمی دارد. در مطالعه مورد شاهدی، غلظت لپتین بعد از تشخیص دیابت بارداری تعیین می‌شود. این نوع مطالعه نمی‌تواند تعیین کننده این باشد که آیا هر تغییر مشاهده شده‌ای در غلظت لپتین مقدم بر دیابت بارداری است یا این اختلاف وابسته به اختلال در متابولیسم گلوکز است.

اغلب مطالعات اپیدمیولوژیک بر روی اثر دیابتوژنیک لپتین سطح انسولین را مورد ارزیابی قرار داده‌اند. مطالعات انجام شده حاکی از آن است که انسولین ممکن است در تنظیم ترشح لپتین از بافت چربی نقش داشته باشد . اگر چه در تعدادی از مطالعات این ارتباط وجود نداشته است [۳۲]. در این مطالعه غلظت سرمی لپتین با سطح انسولین ارتباط مستقیمی داشت که با مطالعات مشابه همخوانی دارد.

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که سطح انسولین با ترشح لپتین ارتباط مستقیمی دارد [۳۰] و این ارتباط در افراد چاق قویتر است [۳۳].

افزایش در وزن بدن و ذخیره چربی در سه‌ماهه اول بارداری می‌تواند عامل مهمی در افزایش غلظت لپتین و انسولین شود [۳۴، ۳۵]. به طوری که ارتباط سطح لپتین پلاسما با توده چربی منعکس کننده مقاومت به لپتین در افراد چاق است [۳۶] و میزان لپتین آزاد در گردش با افزایش بافت چربی افزایش می‌یابد [۳۷]. در مطالعه حاضر سطح سرمی لپتین با نمایه توده بدنی اوایل بارداری یا قبل از بارداری ارتباط مستقیمی داشت. این ارتباط با یافته‌های برخی از مطالعات همخوانی داشت [۳۹،۳۸] اما با نتایج برخی دیگر از مطالعات، مغایر بود [۲۰، ۴۰].

در مطالعه انجام شده توسط Lappas و همکارانش، میزان لپتین ترشح شده از بافت چربی ارتباط مثبتی با وزن بدن مادر و شاخص توده بدنی داشت. همچنین سطح در گردش لپتین متناسب با بافت چربی بدن بود [۳۸]. در مطالعه انجام شده توسط Chu و همکارانش در جمعیت عمومی، بعد از تعدیل سن ، وزن، قد، سیگار، دریافت الکل و فعالیت فیزیکی، هر ۱۰ نانوگرم بر دسی‌لیتر افزایش در غلظت لپتین با ۱/۶۸ کیلوگرم افزایش وزن طی یک دوره ۴ ساله همراهی داشت [۳۹].

تناقض در نتایج مطالعات می‌تواند ناشی از اندازه‌گیری نمایه توده بدنی طی بارداری باشد. ارزیابی نمایه توده بدنی طی بارداری اندازه‌گیری غیر دقیقی است و با میزان ذخیره چربی بدن ، وزن جنین و به علاوه اندازه جفت و مایع آمنیوتیک و میزان افزایش حجم مایعات و خون در مادر ارتباط دارد و وزن قبل از بارداری اغلب بر اساس گفته بیمار ثبت می‌شود که معیار دقیقی جهت تعیین نمایه توده بدنی قبل از بارداری نیست .

بر اساس یافته‌های اخیر، بارداری به طور فیزیولوژیک با مقاومت به انسولین و افزایش جبرانی ترشح انسولین همراه است و در صورت نارسایی در ترشح انسولین، جهت تنظیم و حفظ هموستاز گلوکز، دیابت بارداری ایجاد می‌شود [۱۱، ۲۲].

در مطالعه حاضر، غلظت سرمی لپتین با مقاومت به انسولین رابطه مستقیم و با حساسیت به انسولین رابطه عکس داشته است. در تحلیل رگرسیون، مقاومت به

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

انسولین بعد از تعدیل نمایه توده بدنی و سن، ارتباط مستقلی با غلظت سرمی لپتین داشت.

اغلب مطالعاتی که به روش مقطعی در جمعیت عمومی و در افراد در خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ انجام شده است، ارتباط معکوسی بین غلظت لپتین و حساسیت به انسولین را گزارش کرده‌اند [۴۱،۴۰]. از این رو این امر می‌تواند منعکس کننده افزایش توده چربی بدن باشد یا بخشی از تنظیم مقاومت به انسولین و ترشح آن و بنابراین می‌تواند در پاتولوژی دیابت نوع ۲ نقش داشته باشد.

اگرچه دیابت بارداری با مقاومت به انسولین مرتبط است؛ بر این اساس نتایج برخی مطالعات، در طی انجام آزمون تحمل گلوکز، با وجود افزایش ترشح انسولین، تغییری در سطح غلظت لپتین مشاهده نمی‌شود [۴۲، ۴۳]. در واقع تغییرات کوتاه مدت در هموستاز انسولین و گلوکز با افزایش انسولین خون در اواخر سه‌ماهه دوم بارداری ارتباط دارد؛ درحالی که غلظت لپتین تحت تأثیر یک محرک بافت چربی در یک مدت زمان طولانی‌تر است تا اینکه به‌عنوان یک محرک سیری مرتبط با غذا در کوتاه مدت مطرح باشد [۱۱].

در مطالعه انجام شده توسط Kautzky-Willer و همکارانش، غلظت لپتین ناشتا با گلوکز پلاسما ارتباط داشته و با نسبت گلوکز ناشتا به انسولین که شاخص عمومی جهت بررسی حساسیت به انسولین است ارتباط معکوسی داشته است [۱۱] که با مطالعه ما همخوانی دارد. در این بررسی فقط گلوکز و نمایه توده بدنی به طور مستقل پیشگویی‌کننده لپتین پلاسما بوده‌اند. همچنین در بررسی آزمون تحمل قند در زمان‌های مختلف، نشان داده شده که مقاومت به انسولین در دیابت بارداری ارتباط مثبتی با افزایش غلظت لپتین نسبت به افراد باردار با قند نرمال داشته است.

این ارتباط عملکردی لپتین و انسولین می‌تواند منعکس کننده شروع ایجاد سندرم متابولیک باشد. با توجه به مطالعات انجام شده، غلظت لپتین، اثر محدود کننده مستقیمی در ترشح انسولین دارد [۴۴] و بر این اساس می‌توان تصور کرد که افزایش غلظت لپتین، نقشی نهفته در ارتباط با سندرم متابولیک دارد که به طور گذرا در طی بارداری رخ می‌دهد.

از طرفی نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت بارداری با کاهش ترشح لپتین ارتباط دارد [۴۴-۴۲]، که می‌تواند ناشی از نارسایی در افزایش ترشح یا نقص در ترشح انسولین باشد که منجر به هیپولپتینمی می‌شود. بنابراین ممکن است انسولین با لپتین در دیابت بارداری مرتبط باشد [۶]. با توجه به نتایج مطالعات انجام شده، پتانسیل اثر متقابل ترشح انسولین و حساسیت به انسولین با لپتین هنوز به طور روشن مشخص نشده است.

در تحلیل رگرسیون لجستیک بعد از تعدیل نمایه توده بدنی و سن، ابتلا به دیابت بارداری ارتباط مستقلی با غلظت سرمی لپتین داشت . همچنین غلظت سرمی لپتین با آستانه ۱۵ نانوگرم بر میلی لیتر پیشگویی‌کننده خطر ابتلا به دیابت بارداری بود .

در مطالعه انجام شده توسط Qiu و همکارانش، ارتباطی معنی‌دار بین غلظت لپتین در اوایل بارداری و شیوع دیابت بارداری وجود داشت. به طوری که زنان با سطح لپتین بالا ۴/۷ بار افزایش خطر دیابت بارداری در مقایسه با زنان با غلظت ng/ml ۱۴/۳ یا کمتر داشتند؛ از این گذشته برای هر ۱۰ng/ml افزایش لپتین، ۲۰٪ خطر دیابت بارداری افزایش می‌یابد. این ارتباط، مستقل از عوامل خطرزا دیابت بارداری از جمله نمایه توده بدنی اوایل بارداری و طی بارداری، تعداد فرزند و سابقه فامیلی دیابت نوع ۲ بود [۱۸] که با مطالعه ما همخوانی دارد.

تغییرات هورمونی و متابولیکی که همراه با مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود؛ می‌توانند در تغییر سطح ترشح لپتین مؤثر باشد. بنابراین ممکن است اندازه‌گیری لپتین به تنهایی یا همراه با ارزیابی عوامل خطرزای دیگر در شناخت زنان در خطر ابتلا به دیابت بارداری موثر باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از پرسنل آزمایشگاه هورمون مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم به‌ویژه جناب آقای رحمانی و سرکار خانم حبیبه غزنوی اعلام

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

می‌دارند. همچنین تلاش صمیمانه سرکار خانم فاطمه رجبی و جناب آقای محمد صادقیان در طراحی بانک اطلاعاتی و ورود اطلاعات به رایانه در این پروژه قابل تقدیر می‌باشد.

مآخذ

1. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543–6.
2. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029 –33.
3. Considine RV, Caro JF. Pleiotropic cellular effects of leptin. *Curr Opin Endocrinol_Diabetes* 1999; 6: 163–9.
4. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev* 1998; 56:38–46.
5. Scarpace PJ, Robine MM, Tumer N. Impaired leptin responsiveness in aged rates. *Diabetes* 2000; 49: 431-435.
6. Al-Daghri N, Bartlett A, Jones A.F, and Kumar S. Role of leptin in glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2002; 4: 147-155.
7. Salbe AD, Nicolson M, Ravussin E. Total energy expenditure and the level of physical activity correlate with plasma leptin concentrations in five-year-old children. *J Clin Invest* 1997; 99: 592-595.
8. Seeley RJ, Schwartz MW. Neuroendocrine regulation of food intake. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 425: 58-61.
9. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical bservations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002; 16: 1163–76.
10. Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF, Demirakca T, Kratzsch J, et al. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Hormone Res* 1998; 50: 276–83.
11. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, Bieglmayer C, Schneider B, Ludvik B, Prager R, Waldhäusl W. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 164-172.
12. Stock SM, Bremme K. Elevation of plasma leptin during pregnancy in normal and diabetic women. *Metabolism* 1998; 47: 840-843.
13. Lewandowski K, O' Callaghan CJ, Dunlop D, Medley GF, O'Hare P, Brabant G. Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 300-306.
14. Liu C, Liu X, Barry G, Ling N, Maki R, De Souza E. Expression and characterization of a putative high affinity human soluble leptin receptor. *Endocrinology* 1997; 138: 3548-3554.
15. Laivuori H, Kaaja R, Koistinen H, Karonen S-L, Andersson S, Koivisto V, et al. Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: its relation to serum insulin and insulin sensitivity. *Metabolism* 2000; 49: 259–63.
16. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185– 8.
17. Rossetti L, Massillon D, Barzilai N, Vuguin P, Chen W, Hawkins M, et al. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *J Biol Chem* 1997; 272: 27758–63.
18. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased aternal plasma leptin in early pregnancy and risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 519-425.
19. Festa A, Shnawa N, Krugluger W, Hopmeier P, Schernthaner G, Haffner SM. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999; 16: 656–62.
20. Sivan E, Whittaker PG, Sinha D et al. Leptin in human pregnancy: The relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1128-1132.
21. Kuhl C. insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and women with gestational diabetes. *Diabetes* 1991; 40 (suppl 2): 18-24.
22. Ryan EA, Ó Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34: 380-389.
23. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhäusl W et al. Pronounced insulin resistance and inadequate B-cell secretion in lean gestational diabetes mellitus during and after pregnancy. *Diabetes Care* 1997; 20: 1717-1723.

۲۴. حسین‌نژاد، آرش؛ لاریجانی، باقر. یافته‌های و آزمایشگاهی در درجات تحمل گلوگز در دوران بارداری. *مجله دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۲؛ دوره ۲، شماره ۲: صفحات ۱۴۲-۱۲۹.

25. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderson MM. An incidence of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 799.
26. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

insulin concentrations in man. *Diabetes* 1985; 28: 412– 419.
27. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ: Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402–2410.
28. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462–1470.
29. Haanley AJ, Harris SB, Gao Xj, Kwan J, Zinman B. Serum immunoreactive leptin concentrations in a Canadian aboriginal population with high rates of NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1408-1415.
30. Ghu NF, Stampfer MJ, Spiegelman D et al. Dietary and lifestyle factors in relation to plasma leptin concentration s among normal weight and overweight men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 106-114.
31. Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicolson M, Moore J, Morawiecki A, Boyko EJ & Porte D. Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diabetes Care* 1997; 20: 1476–1481.
32. Muller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 10585-10593.
33. Leroy P, Dessolin S, Vilageois P et al. Expression of ob gene in adipose cells-regulation by insulin. *J Biol Chem* 1996; 271: 2365-2368.
34. Kamohara S, Burcelin R, Hajaas J, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374-377.
35. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997; 40: 1371-1379
36. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996; 97: 1344-7.
37. Shaarawy K, El-Mallah SY. Leptin and gestational weight gain. Relation of maternal and cord blood leptin to birth weight. *J Soc Gynecol Investig* 1999; 6: 70-73.
38. Lappas M., Yee K., Permezel M.and Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol* 2005; 186: 457–465.
39. Chu NF, Spiegleman D.Yu. J. et al. Plasma leptin concentrations and four-year weight gain among US men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 346-353.
40. Clark CHM, Qiu CH, Amerman B et al. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care* 1997; 20: 867-871.
41. Kautzky-Willer A, Ludwig C, Nowotny P et al. Elevation of plasma leptin concentrations in obese hyperinsulinemic hypothyroidism before and after treatment. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 395-403.
42. Malmstrom R, Taskinen MR, Karonen SL et al. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDM. *Diabetologia* 1996; 39: 993-996.
43. Utrianen T, Malmstrom R, Makimattila S et al. Supraphysiolodical hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4h in normal subjects. *Diabetes* 1996; 45: 1364-1366.
44. Saad MF, Khan A, Sharma al. Physiological insulinema acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998; 47: 544-549.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]