

تأثیر مت فورمین بر سطح خونی هورمون لپتین و انسولین

جواد محیطی اردکانی (Ph.D)**

چکیده

سابقه و هدف: لپتین و انسولین هورمون‌هایی هستند که از بافت چربی و سلول‌های B پانکراس ترشح می‌شوند و از طریق سیستم اعصاب مرکزی مصرف غذا و وزن بدن را تنظیم می‌کنند. مت فورمین یک داروی ضد هیپرگلیسمی است که به طور وسیع برای درمان دیابت نوع 2 استفاده می‌شود. این دارو از طریق تحریک رسپتور انسولین باعث کاهش وزن و مهار اشتها می‌شود. ارتباط این دو هورمون در شرایط متابولیسمی مهم می‌باشد. در این مطالعه ارتباط این دو هورمون قبل و بعد از درمان با مت فورمین بررسی شد.

مواد و روش‌ها: 25 بیمار دیابت نوع 2 بدون مصرف هیچ دارویی جهت بررسی اثر مت فورمین بر لپتین و فاکتورهای دیگر به روش تجربی به صورت قبل و بعد از درمان وارد مطالعه شدند، سن و BMI بیماران به ترتیب بیش از 30 سال و بالای 30 کیلوگرم/متر مربع بود. برای هر بیمار 1000 میلی‌گرم مت فورمین دو بار در روز به مدت یک ماه تجویز شد. **یافته‌ها:** میانگین قند، تری‌گلیسیرید، کلسترول و LDL-کلسترول یک ماه بعد از درمان به طور معنی‌داری در مقایسه با قبل از درمان کاهش نشان داد. آنالیز آماری نتایج نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین لپتین و انسولین قبل از درمان وجود داشت که این ارتباط بعد از مصرف یک ماه دارو به صورت معنی‌دار هم‌چنین آنالیز آماری ارتباط معکوسی بین لپتین و گلوکز نشان داد که این ارتباط قبل و بعد از درمان معنی‌دار نبود.

استنتاج: نتایج نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین این دو هورمون قبل از درمان وجود داشته در حالی که بعد از درمان این ارتباط وجود نداشت که احتمالاً از طریق حساس کردن رستورهای انسولین و دیگر مکانیسم‌های احتمالی سبب کاهش گلوکز و تغییر در وظیفه و اثر انسولین شد که به صورت عدم هماهنگی این دو هورمون ظاهر شده است.

واژه‌های کلیدی: لپتین، انسولین، مت فورمین و دیابت

مقدمه

نورون‌هایی که تصور می‌شود بافت هدف برای لپتین باشد نورون‌هایی دارای نوروپپتید γ در هسته آرکوئت است. نوروپپتید γ 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

لپتین و انسولین هورمون‌هایی هستند که از بافت چربی و سلول‌های B پانکراس ترشح می‌شوند و از طریق سیستم اعصاب مرکزی مصرف غذا و وزن بدن را تنظیم می‌کنند (1,2). مطالعات متعدد نشان داده که هیپوتالاموس یکی از بافت‌های هدف اثر لپتین می‌باشد. یکی از

*متخصص بیوشیمی بالینی ، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد + * یزد : خیابان بوعلی - دانشگاه علوم پزشکی - دانشکده پزشکی
E تاریخ دریافت : 84/2/18 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 84/5/18 تاریخ تصویب: 85/1/30

در بافت‌های محیطی مخصوصاً کبد، ماهیچه و بافت چربی دارای رسپتورهایی هستند که نقش اساسی در تنظیم انرژی مصرفی بدن و سوخت و ساز مواد دارند، ارتباط این دو هورمون در تنظیم میزان انرژی بدن روشن نمی‌باشد. در این مطالعه این ارتباط بعد از مصرف یک دوره یک ماهه مصرف مت‌فورمین مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات دیابت یزد پس از تکمیل پرسش‌نامه و انجام تست‌های تشخیصی، با توجه به مطالعات مشابه (22) 25 بیمار (14 مرد و 11 زن) که توسط پزشک دیابت آنان تایید شده بود و دارای $BMI > 30$ کیلوگرم/مترمربع و سن بالای 30 سال بودند به روش تجربی به صورت قبل و بعد از درمان با مت‌فورمین وارد مطالعه شدند. به هر بیمار 1000 میلی‌گرم مت‌فورمین به صورت قرص، دوبرار در روز به مدت یک ماه تجویز شد و یک نمونه خون ناشتا (10-12 ساعت) قبل و بعد از مصرف دارو گرفته شد و در 20- درجه سانتیگراد فریز شد و در زمان سنجش نمونه‌ها به درجه اتاق رسانده و اندازه‌گیری شد.

گلوکز، کلسترول تام، گلیسیرید، LDL- کلسترول و HDL- کلسترول با روش‌های رایج آزمایشگاهی (رنگ سنجی) و HbA1c با استفاده از روش کروماتوگرافی تعویض یون و با استفاده از دستگاه Drew- DSS- UK اندازه‌گیری شد. غلظت انسولین خون بیماران با استفاده از روش الایز سانددویچی (DSL- , textas USA , Webster) (Insulin ELISA) و لپتین با استفاده از روش الیزا سانددویچی (DRG Leptin (sandwich) ELISA , Germany) اندازه‌گیری شد.

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 (2 و 5).

با موتاسیونی که در ژن هورمون لپتین و رستور آن ایجاد نمودند نشانه‌های دیابت نوع 2 و چاقی ظاهر شد (3). از طرفی با تزریق لپتین به حیوان و انسان امید داشتند که چاقی را درمان کنند ولی نتایج متفاوت و غیر منتظره گرفتند و در نهایت تحقیقات وسیعی که در این مورد انجام گرفته نشان داده که اغلب افراد چاق که مقاوم به عمل لپتین (Leptin Resistance) هستند، چاق باقی می‌مانند (4-8).

مت‌فورمین اگرچه از دهه 1950 به عنوان دارو شناخته شده است و هم‌اکنون به عنوان یک داروی ضد هیپرگلیسمی به طور وسیع برای درمان دیابت نوع 2 و کاهش وزن استفاده می‌شود ولی مکانیسم آن کاملاً روشن نمی‌باشد (5 و 6). این دارو علاوه بر افزایش حساسیت به انسولین، باعث کاهش وزن و کاهش اشتها می‌شود. یکی از مکانیسم‌های احتمالی، حساس کردن رسپتورهای انسولین در بافت‌های هدف است (7 و 8) و Giaraldi و همکاران نشان دادند که مت‌فورمین در ماهیچه باعث افزایش فعالیت رسپتور تیروزین کیناز انسولین می‌گردد (3). هم‌چنین درمان طولانی مت‌فورمین باعث افزایش فعالیت انتقال گلوکز از غشاء سلول (GLUT 4) می‌شود (9 و 10). در سلول‌های کبدی مت‌فورمین واکنش‌های گلوکزسازی و هیدرولیز گلیکوژن را از طریق مکانیسم گوناگون مهار می‌کند (11-13) در بافت چربی، برداشت گلوکز به وسیله مت‌فورمین افزایش می‌یابد (14-16).

اثر مت‌فورمین روی ترشح و عمل لپتین کم‌تر مطالعه شده است ولی با توجه به اینکه هورمون لپتین و هم‌چنین انسولین علاوه برداشتن رسپتور در هیپوتالاموس

0/042	44/2	124/2	25	51/4	144/6	25	کلترو 9mg/dl LDL کلترو (mg/dl)
-------	------	-------	----	------	-------	----	--

ارتباط لپتین با انسولین، گلوکز و HbA_{1c} هورمون انسولین با ورود گلوکز به داخل سلول، نقش اساسی در تنظیم گلوکز خون و سوخت و ساز بافت‌ها دارد. هورمون لپتین نیز نقش تعیین‌کننده در تنظیم انرژی بدن دارد. بنابراین ارتباط این دو هورمون در شرایط متفاوت متابولیسمی مهم است. آنالیز آماری نتایج این مطالعه نشان داد ارتباط معنی‌داری بین لپتین و انسولین قبل از درمان وجود دارد ($r = 0/767$, $P = 0$) که این ارتباط بعد از مصرف یک ماه دارو به صورت معنی‌دار ظاهر نشد ($r = 0/074$, $p = 0/725$). جدول شماره 2. همچنین آنالیز آماری ارتباط معکوس بین لپتین و گلوکز نشان داد که این ارتباط قبل و بعد از درمان معنی‌دار نبود ($r = 0/165$ و $p = 0/43$ و $r = 0/172$ و $p = 0/725$) نیز ارتباط معکوس و معنی‌دار بود که بعد از یک ماه درمان به صورت معنی‌دار نشد، جدول شماره 2.

جدول شماره 2: ارتباط لپتین خون با دیگر پارامترهای بیوشیمیایی بیماران

	قبل از درمان			بعد از درمان		
	تعداد	R	P	تعداد	R	P
انسولین	25	0	0/767	25	0/725	0/074
گلوکز	25	0/430	0/165	25	0/412	0/172
HbA _{1c}	25	0/017	0/471	25	0/854	0/039
کلترو نام	25	0/931	0/018	25	0/863	0/036
تری‌گلیسرید	25	0/811	0/050	25	0/429	0/165
HDL	25	48/9	24	25	46/2	9/8
کلترو وزن بدن	25	0/594	0/112	25	0/875	0/033
BMI	25	0/260	0/23	25	0/417	0/17

بحث

آنالیزهای آماری

نتایج فاکتورهای اندازه‌گیری شد به صورت میانگین و انحراف معیار نشان داده شد و جهت تجزیه و تحلیل آماری نتایج گلوکز، چربی‌های خون و HbA_{1c} و لپتین و انسولین، همچنین وزن بدن BMI از آزمون Paired T test استفاده شد. $P < 0.05$ معنی‌دار می‌باشد. مقدار حداقل حساسیت برای کیت لپتین 0/05 میکروگرم بر لیتر و CV روز به روز به 13 درصد در غلظت 32 صدم و 5/8 درصد در غلظت 2/4 میکروگرم بر لیتر و مقدار حساسیت کیت انسولین 0/5 میکروگرم بر لیتر بود.

یافته‌ها

اثر مت‌فورمین روی کاهش قند و چربی‌ها مت‌فورمین از داروهایی است که می‌تواند از طریق وارد شدن به راه‌های متابولیسمی میزان خونی مواد قندی، چربی‌ها را متاثر کند. میانگین قند، تری‌گلیسرید، کلترو و LDL- کلترو یک ماه بعد از درمان به طور معنی‌داری در مقایسه با قبل از درمان کاهش نشان داد ($P < 0.05$). ولی میانگین لپتین و انسولین قبل و بعد از درمان تغییری نشان نداد، جدول شماره 1:

جدول شماره 1: میانگین پارامترهای بیوشیمیایی بیماران قبل و بعد از درمان

	قبل از درمان			بعد از درمان		
	تعداد	میانگین	SD	تعداد	میانگین	SD
لپتین (ng/ml)	25	2/2	2/96	25	2/24	2/54
انسولین (qIU/ml)	25	12/5	15/8	25	13/2	0/525
گلوکز (Mg/dl)	25	214/4	55/3	25	164	62/9
HbA _{1c} درصد	25	9/8	2	25	2/7	0/14
کلترو (mg/dl)	25	229/5	41/4	25	206/2	0/005
تری‌گلیسرید (mg/dl)	25	229	83/6	36	190/4	0/012
HDL (mg/dl)	25	48/9	24	25	46/2	9/8

وزن این افراد نداشت و در نتیجه سطح خونی لپتین و انسولین بدون تغییر باقی ماند (22). مطالعه‌ای که توسط Laure C و همکاران در رابطه با اثر مت‌فورمین در مدت دو ماه در افراد چاق انجام گرفت نشان داد که این دارو باعث کاهش لپتین و انسولین در این افراد شده است (23). همچنین مطالعات انجام شده توسط Clure K نشان داد که مصرف مت‌فورمین در افراد غیردیابتی با کیلوگرم/متر مربع $BMI > 30$ در مدت 4 ماه سبب کاهش لپتین و انسولین گردید (24).

نتایج این مطالعه هم نشان داد که میزان انسولین و لپتین خون قبل و بعد از درمان تغییر معنی‌دار نداشت. ولی آنالیز آماری ارتباط معنی‌داری بین این دو هورمون قبل از درمان نشان داد. در حالی که بعد از درمان این ارتباط از بین رفته بود که به نظر می‌رسد عدم هماهنگی بین این دو هورمون بعد از درمان بر اثر مصرف مت‌فورمین ایجاد شده بود که احتمالاً از طریق حساس کردن رسیپورهای انسولین و دیگر مکانیسم‌های احتمالی سبب کاهش گلوکز و چربی‌ها و تغییر مکانیسم اثر انسولین شده بود که به‌صورت ناهماهنگی این دو هورمون بعد از درمان ظاهر شد (3، 5، 19، 22 و 23).

نتایج مطالعات نشان داده که مت‌فورمین در مدت زمان 20 ماه و بیش‌تر سبب کاهش قند و وزن بدن می‌شود (2 و 5 و 9). اما به اثر کوتاه مدت این دارو کم‌تر توجه شده است. در این مطالعه اثر این دارو در یک دوره یک‌ماهه بررسی شد و نتایج نشان داد مصرف

مت‌فورمین سبب کاهش گلوکز و چربی‌ها شد ولی اثر معنی‌داری روی کاهش وزن در این دوره ظاهر نشد. آنالیز آماری ارتباط معکوس لپتین با گلوکز و چربی‌ها را نشان داد که از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتایج بررسی‌ها در رابطه با ارتباط لپتین و انسولین متفاوت می‌باشد. برخی محققین به ارتباط مستقیم بین این دو هورمون معتقد هستند در حالی که برخی دیگر هرگونه ارتباط را رد کرده‌اند (12، 14، 15). در مطالعه قبلی این محقق در بیماران چاق و غیرچاق دیابتی، ارتباط معنی‌داری بین لپتین و انسولین در بیماران چاق مشاهده شد در حالی که این ارتباط در بیماران لاغر معکوس بود (21).

مطالعه‌ای که توسط Uehrea و همکاران در رابطه با اثر مت‌فورمین روی پارامترهای متابولیکی افراد چاق انجام گرفت بعد از دو ماه مصرف دارو اگرچه قند آن‌ها به‌طور مشخص کاهش پیدا کرد ولی اثری بر کاهش

فهرست منابع

1. Mantzoros C. S. et al. Leptin in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clinical endocrinology*, (1998); 49: 551- 567.
2. Ciaraldi TP, King AP, chu NV, kim DD, baxi S, Liviscach, M plodkowski R, Reitz R, Caulfield M, Mudaliar S & Henry RR Regulation of glucose transport and insulin signaling by troglitazone or metformin in adipose tissue of type diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51: 30- 36.
3. Freemark M, & Bursey D the effects of metformin body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*. 107 2001; 107: 55.

4. Friedman JM the function of leptin in nutrition, weight and physiology. *Nutrition Reviews* 60 2002; 1-14.
5. Friedman JM & Halaas JL leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395 :763 - 770.
6. Frunehwald schiltes B, Oltmanns KM, toscek B, Sopke S, Kern W, Born J, Fehm HL, Peters A. short- term treatment with metformin decreases serum leptin concentration without affecting body weight and body fat content in normal-weight healthy men. *Metabolism* 51 2002 531- 536.
7. Gluech CG, Fontaine RN, Wang P, Subbiah MT, Weber K, Illig E, streicher P, Sieve smith L, tracy TM, lang JE, McCullough P. metformin reduces weight, centripetal obesity insulin leptin and low density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *metabolism* 50 2001 856- 861.
8. Gonzalez RR, Caalero-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* 2002; 85(12): 4883- 4888.
9. Zhang F, basinski MB, Beals JM, Briggs SL. Crystal structure of the obese protein leptin- E 100. *Nature*. 1997;387:206-209.
10. Frunbeck G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia*, 2000; 43: 3-12.
11. Fruhbeck G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia*, 2000;43:3-12.
12. Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF. Leptin receptors expressed on pancreatic B Cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224: 522-527.
13. Emilsson V, Liu CA, Wthrone 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 insulin secreting cell line CRI- GI. *J physiol* 1997; 504: 527- 735.
16. 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 B cells *Diabetes*, 1997; 46: 1087- 1093.
17. Spanswick D, Smith MA, Groupi VE, Ashford ML J. Leptin inhibits

- hypothalamic neurons by activation of ATP sensitive potassium channels. *Nature* 1997; 390: 521- 525.
18. 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.
 19. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, et al. Beneficial. Effect of Metformin in normoglycemic morbidly obese subjects. *Metabolism*, 2001; 50(12): 1457- 1461.
 20. Caro JF, Dolim LG, Pories WJ, et al. cellular alternation in liver, obesity skeletal muscle adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 1989; 5: 665- 689.
 21. Mohiti ardakani J, Afhkami M, Babaei A. Relation between leptin and insulin in patients with type II diabetes mellitus *International journal Endocrinology mellitus an metabolism* 2005; 3: 275- 279.
 22. Uehera MH, Freemar and D. Bursey. The effects of metformin on body Mass index and Glucose Tolerance in obese Adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 Diabetes. *Diabetes obes. Metab* 2001; (5) 319-22.
 23. Laure C, Morin-papunen, Riitta M. Koivnen, Candido Tomas, Aimo Ruokonen, hannu K. martikainen. Decreased Serum Leptin Concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrom. *The journal of clinical Endocrinology & metabolism* 2002; 83(7): 2566- 2568.
 24. Glueck CJ, Fonrain RN, Wang P, Subbiah MT, weber K, III, E Streicher, Sieve smith L, Tracy TM, Lang JE, McCullough P. Metformin reduces weight centripetal obesity, insulin leptin and low density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism* 2001 Jun; 50(7): 856- 61.