

ارتباط بین اندازه‌های تن‌سنجی، فعالیت بدنی، نماگرهای لیپیدی، انرژی و درشت مغذی‌ها با لپتین سرمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 شهر تهران

معصومه رفیعی¹، گیتی ستوده²، محمدرضا اشراقیان³، محمود جلالی⁴، روناک نیک بزم⁵، مرجان فانع بصیری¹، ندا نور شاهی¹، فریبا کوهدانی⁶

- 1- کارشناس ارشد علوم تغذیه، گروه تغذیه سلولی-مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
- 2- دانشیار گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
- 3- استاد گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
- 4- استاد گروه تغذیه سلولی-مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
- 5- کارشناس ارشد علوم تغذیه، پردیس بین‌الملل، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
- 6- نویسنده مسئول: دانشیار گروه تغذیه سلولی-مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران، پست الکترونیکی: fkoohdan@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: 93/1/26

تاریخ پذیرش: 93/6/16

چکیده

سابقه و هدف: شواهد متعددی همبستگی بالای لپتین سرم با نماگرهای بافت چربی را نشان داده‌اند ولی ارتباط آن با سایر عوامل محیطی از قبیل رژیم غذایی و فعالیت جسمی و همچنین ترکیب چربی‌های خون روشن نیست. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط لپتین با اندازه‌های تن‌سنجی، فعالیت جسمی، نماگرهای لیپیدی، انرژی و درشت مغذی‌های دریافتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 شهر تهران انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی 271 فرد مبتلا به دیابت نوع 2 مورد بررسی قرار گرفتند. اندازه‌های تن‌سنجی (نمایه توده بدن، دور کمر و درصد چربی بدن)، دریافت انرژی و درشت مغذی‌ها و فعالیت جسمی تعیین شدند. سطوح لپتین، کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، LDL و HDL نیز اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: سطوح سرمی لپتین زنان به طور معنی‌داری بیشتر از مردان بود ($p=0/001$). سطوح سرمی لپتین در کل جمعیت ارتباط مثبت و معنی‌داری با اندازه‌های تن‌سنجی ($p=0/001$) و ارتباط منفی با سن ($r=-0/1$, $p=0/048$) و فعالیت جسمی ($r=-0/12$, $p=0/04$) داشت. در مردان و زنان نیز بین لپتین سرم با اندازه‌های تن‌سنجی همبستگی مثبت و معنی‌داری وجود داشت ($p<0/05$). علاوه بر آن لپتین سرم با سطوح سرمی LDL ($r=0/35$, $p=0/03$) و HDL کلسترول ($r=-0/25$, $p=0/02$) در مردان و با درصد انرژی دریافتی از پروتئین ($r=0/08$, $p=0/02$) در زنان همبستگی معنی‌داری نشان داد. همچنین همبستگی منفی و معنی‌داری بین لپتین با فعالیت جسمی ($r=-0/15$, $p=0/04$) در زنان مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اندازه‌های تن‌سنجی (وزن، نمایه توده بدن، دور کمر و درصد چربی بدن)، LDL، کلسترول سرم و درصد انرژی دریافتی از پروتئین به طور مثبت و HDL، فعالیت جسمی و سن به طور منفی با لپتین در ارتباط هستند.

واژگان کلیدی: لپتین، نمایه توده بدن، فعالیت جسمی، لیپید، دیابت نوع 2

• مقدمه

التهابی همراه است. بسیاری از مطالعات اثبات کرده‌اند که این سیتوکین‌های التهابی در سبب شناسی بیماری دیابت و همچنین تشدید عوارض ناشی از آن نقش مهم و بالقوه‌ای دارند. یکی از مهمترین این سیتوکین‌ها لپتین است (3). اخیراً محققان از بافت چربی به عنوان یک غده درون ریز فعال که مسئول ترشح عوامل متعددی تحت عنوان آدیپوسیتوکین

دیابت بیماری چند علیتی است که عوامل مختلف محیطی و ژنتیکی در سبب شناسی آن دخیل هستند (1). انجمن بین‌المللی دیابت پیش‌بینی کرده است که تعداد مبتلایان به دیابت در سال 2030 از مرز 439 میلیون نفر در جهان خواهد گذشت (2). دیابت نوع 2 با نقص عملکرد و کاهش سطح انسولین خون و همچنین سطوح افزایش یافته سیتوکین‌های

ارتباط قوی چاقی و مقاومت به انسولین، ممکن است لپتین واسطه اصلی ارتباط بین استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین در شروع بیماری دیابت و عوارض ناشی از آن باشد (19). شیوع چاقی در مبتلایان به دیابت حدود 80% می‌باشد (20). از طرفی اختلالات چربی خون، شایع‌ترین عارضه در بیماران مبتلا به دیابت محسوب می‌شوند و باعث افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی در آنان می‌شود. به طوری که علت مرگ 70% مبتلایان به دلیل عارضه‌های قلبی ناشی از اختلال لیپیدی می‌باشد (21). بنا براین با توجه به افزایش روز افزون بیماری دیابت و اهمیت لپتین در پاتوژنز بیماری دیابت و پیشرفت عوارض قلبی-عروقی ناشی از آن، به نظر می‌رسد بررسی ارتباط بین لپتین با اندازه‌های تن‌سنجی، انرژی، درشت مغذی‌های دریافتی و فعالیت جسمی به عنوان عوامل مرتبط و پیشگویی کننده و همچنین نماگرهای لیپیدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

• مواد و روش‌ها

نوع مطالعه حاضر مقطعی و توصیفی - تحلیلی است که روی 271 بیمار مبتلا به دیابت نوع 2 در شهر تهران انجام شد. زنان باردار، شیرده و بیماران مصرف کننده انسولین و مواد مخدر وارد مطالعه نشدند. پس از ارائه توضیحات لازم در مورد اهداف و روش‌های انجام مطالعه، فرم رضایت نامه آگاهانه توسط کلیه افراد شرکت کننده تکمیل شد. اجرای این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران تأیید شده است. وزن افراد با استفاده از ترازوی Seca (ساخت آلمان) بدون کفش، با حداقل لباس و دقت 100 گرم، قد با قد سنج Seca (ساخت آلمان) در حالت ایستاده بدون کفش و با دقت 0/5 سانتی‌متر و دور کمر نیز در وسط فاصله بین آخرین دنده و قسمت فوقانی استخوان خارصه با دقت 0/5 سانتی‌متر توسط متر نواری غیر قابل ارتجاع اندازه‌گیری شدند. درصد چربی بدن در مردان و زنان با استفاده از فرمول Deurenberg برآورد شد (22). نمایه توده بدن (BMI) از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر مربع) محاسبه گردید (23). فعالیت جسمی نیز با استفاده از پرسشنامه بر حسب MET (metabolic-equivalent task) ساعت در روز محاسبه شد (24). بر اساس این پرسشنامه مدت زمان فعالیت جسمی هر فرد در MET مربوطه ضرب و اعداد حاصله به صورت ساعت در روز محاسبه و با هم جمع شدند و بر این اساس مقدار کل فعالیت هر فرد بر اساس MET.H/day به دست آمد. از تمامی شرکت کنندگان 5 میلی لیتر خون وریدی بعد از 12 ساعت ناشتایی گرفته شد. سرم خون با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ با سرعت 4500 دور در دقیقه به مدت 15 دقیقه در دمای

است نام می‌برند که لپتین از مهمترین آن‌ها به شمار می‌رود (5، 4). لپتین هورمونی 16 کیلو دالتونی و با 167 آمینواسید است که توسط ژن ob عموماً از بافت چربی سفید ترشح می‌شود (6). لپتین در دریافت غذا، تنظیم میزان چربی بدن، عملکرد انسولین، گرمایی و غیره نقش دارد (7). همچنین بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که لپتین در تنظیم سیستم ایمنی نقش مهمی دارد (8). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سطوح سرمی لپتین با میزان چربی بدن متناسب است. به طوری که در افراد چاق نسبت به افراد با وزن طبیعی میزان آن بیشتر است (9). مطالعه Considine و همکاران، Hassink و همکاران نیز سطوح افزایش یافته لپتین افراد چاق را در مقایسه با افراد با نمایه توده بدنی طبیعی مشاهده کردند (11، 10). همچنین، برخی تحقیقات اثبات کرده‌اند که سطوح سرمی لپتین در زنان چاق 3 برابر بیشتر از مردان چاق می‌باشد که از دلایل آن می‌توان به درصد بالای چربی، ذخایر چربی متعدد، تفاوت در توزیع چربی و چین پوستی بیشتر زنان اشاره کرد (12-14). علاوه بر آن‌ها برخی تحقیقات سطوح پایین لپتین پیوند شده با پروتئین و افزایش سطح آزاد آن را در زنان نسبت به مردان نشان داده اند (15). بنابراین با در نظر گرفتن اهمیت این موضوع که تفاوت‌های جنسی می‌تواند ارتباط عوامل مورد بررسی در مطالعه حاضر با سطوح لپتین را تحت تأثیر قرار دهند، تجزیه و تحلیل جداگانه در هریک از دو جنس ضروری به نظر می‌رسد.

شواهد اخیر پیشنهاد می‌کنند که میزان ترشح لپتین علاوه بر میزان بافت چربی بدن متأثر از سبک زندگی بویژه نوع رژیم غذایی و فعالیت جسمی، تعادل انرژی، هورمون‌های ترشحی مختلف از جمله هورمون رشد، کورتیزول و هورمون‌های جنسی و همچنین عوامل التهابی مختلف است (16-18). در زمینه این که انرژی و درشت مغذی‌های رژیم غذایی چگونه می‌توانند بر سطوح سرمی لپتین اثر داشته باشند مطالعات محدود و نتایج ضد و نقیضی وجود دارد. در یکی از این مطالعات مشاهده گردید در زنان سالم رژیم غذایی پر چرب و کم کربوهیدرات نسبت به رژیم غذایی کم چرب و پر کربوهیدرات با کاهش بیشتر سطوح لپتین در طول یک شبانه روز همراه است. محققان این کاهش سطح لپتین را به بالا بودن دریافت انرژی در هنگام دریافت رژیم غذایی پرچرب نسبت به پرکربوهیدرات نسبت داده اند. با توجه به تحقیقات محدود در این زمینه در بیماران مبتلا به دیابت، انجام مطالعات بیشتر ضروری به نظر می‌رسد. همچنین، برخی مطالعات نشان داده اند که لپتین نقش مهمی در آسیب‌زایی بیماری دیابت دارد. بر این اساس گفته می‌شود با توجه به

صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون گلموگروف - اسمیرنوف سنجیده شد. از آزمون Independent Student's t-test برای مقایسه میانگین متغیرهای با توزیع نرمال و از آزمون Mann-Whitney برای مقایسه میانگین متغیرهایی با توزیع غیر نرمال استفاده شد. ضرایب همبستگی پیرسون و اسپیرمن به ترتیب برای متغیرهای با توزیع نرمال و غیر نرمال جهت بررسی همبستگی مورد استفاده قرار گرفتند. برای محاسبه همبستگی لپتین سرم با سطوح لیپیدی-لیپوپروتئینی از Logistic Regression استفاده شد که در آن متغیرهای نمایه توده بدن و درصد چربی به عنوان مخدوشگر در نظر گرفته شدند. تفاوت میانگین لپتین سرمی در سهک‌های فعالیت جسمی بر حسب سن با استفاده از آنالیز کوواریانس و با تعدیل اثرات سن و BMI ارزیابی شد. مقدار $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

• یافته‌ها

میانگین اندازه‌های تن‌سنجی، میزان فعالیت جسمی، ترکیب چربی‌های خون و دریافت‌های انرژی و درشت مغذی‌ها به تفکیک جنس در جدول 1 نشان داده شده است.

محیط جدا و تا زمان انجام آزمایش در درجه حرارت 80°C - نگهداری شد. لپتین سرم با روش ELISA توسط کیت لپتین انسانی شرکت Mediagnost (ساخت آلمان) با حساسیت $0/2\text{ng/ml}$ اندازه‌گیری گردید. سطوح سرمی نماگرهای لیپیدی شامل کلسترول تام و تری‌گلیسرید با روش آنزیماتیک و با استفاده از کیت تشخیص شرکت پارس آزمون (ساخت کرج، ایران) و LDL-کلسترول و HDL-کلسترول به روش توریدومتري و با استفاده از دستگاه آنالیزور Hitachi21 (ساخت آلمان) طبق دستورالعمل‌های کیت‌های آزمایشگاهی در آزمایشگاه واحد گواهی ایزو 9002 اندازه‌گیری شد. دریافت‌های غذایی با استفاده از پرسشنامه بسامد خوراکی (FFQ) نیمه کمی تعیین شد. پرسشنامه مذکور در مطالعه قند و لیپید تهران طراحی گردیده و شامل 148 قلم غذایی بود (17). مقدار انرژی و دریافت‌های غذایی موجود در FFQ با استفاده از داده‌های مربوط به جدول ترکیبات مواد غذایی USDA موجود در نرم افزار تغذیه‌ای Nutritionist 3 تعیین شد. همچنین درشت مغذی‌های دریافتی هر فرد بر حسب میزان انرژی دریافتی وی با کمک نرم افزار SPSS18 تعدیل گردید. کلیه تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 18 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA) انجام شد. داده‌ها به

جدول 1. ویژگی‌های افراد مبتلا به دیابت نوع 2 بر حسب جنس

P*	مرد تعداد=105	زن تعداد=166	کل جمعیت تعداد=271	
0/06	54/5 ± 5/9	54/1 ± 6/3	54/2 ± 6/1	سن، سال
0/001	167/3 ± 8/9	157/2 ± 6/3	161/1 ± 8/9	قد، سانتی‌متر
0/001	81/4 ± 13/8	74 ± 13/6	76/8 ± 14/1	وزن، کیلوگرم
0/003	95/6 ± 10/1	91/4 ± 11/5	93 ± 11/2	دور کمر، سانتی‌متر
0/1	29 ± 4/3	29/8 ± 4/8	29/5 ± 4/6	نمایه توده بدن، کیلوگرم/مترمربع
0/2	31/2 ± 5/1	32 ± 5/9	31/6 ± 5/3	چربی بدن، %
0/5	38/4 ± 6/4	38 ± 4/8	38/1 ± 5/5	فعالیت جسمی، (MET ساعت/روز)
0/4	156/7 ± 77/1	149/1 ± 63/4	151/9 ± 68/7	تری‌گلیسرید، میلی‌گرم/دسی‌لیتر
0/5	189/3 ± 49	193/4 ± 60/7	191/8 ± 56/4	کلسترول تام، میلی‌گرم/دسی‌لیتر
0/02	52/1 ± 12	55/4 ± 10/8	54/1 ± 11/4	کلسترول، میلی‌گرم/دسی‌لیتر HDL
0/3	115/4 ± 50/8	110/9 ± 37	112/6 ± 35/9	کلسترول، میلی‌گرم/دسی‌لیتر LDL
0/001	18/2 ± 13/1	30/8 ± 13/7	25/9 ± 14/1	لپتین، نانوگرم/میلی‌لیتر
0/001	3035 ± 1338	2484 ± 883	2699 ± 1114	انرژی، کیلوکالری/روز
0/001	109/8 ± 52/6	85/6 ± 31/5	95 ± 42/6	پروتئین، گرم/روز
0/001	411 ± 219	328/6 ± 135/8	360/6 ± 177/7	کربوهیدرات، گرم/روز
0/009	115/4 ± 50/8	99/9 ± 45	105/9 ± 47/8	چربی، گرم/روز
0/08	14/5 ± 2/5	13/9 ± 2/6	14/1 ± 2/5	انرژی از پروتئین، %
0/5	53/8 ± 7/6	53/1 ± 7/4	53/4 ± 7/5	انرژی از کربوهیدرات، %
0/1	34/6 ± 8/1	36/1 ± 7/5	35/5 ± 7/7	انرژی از چربی، %

* از آزمون Independent Student's t-test و Mann- استفاده شد و $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شده است

در این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین میانگین اندازه‌های تن‌سنجی شامل قد، وزن و دور کمر و همچنین سطوح سرمی - HDL کلسترول و لپتین در دو جنس مشاهده شد ($p < 0/05$). از لحاظ دریافت غذایی میزان انرژی، پروتئین، کربوهیدرات و چربی رژیم غذایی در مردان به طور معنی‌داری بیشتر از زنان بود ($p < 0/05$). ارتباط سطوح سرمی لپتین با کلیه متغیرهای تن‌سنجی، دریافت‌های غذایی و لیپیدی خون در جدول 2 نشان داده شده است. با توجه به تفاوت معنی‌دار سطوح لپتین در مردان و زنان مطالعه حاضر تجزیه و تحلیل همبستگی نیز به تفکیک جنس صورت پذیرفت. سطوح سرمی لپتین با تمامی اندازه‌های تن‌سنجی در هر دو جنس همبستگی معنی‌داری داشت. به طوری که با وزن ($p = 0/001, r = 0/17$), دور کمر ($p = 0/001, r = 0/19$), نمایه توده بدن ($p = 0/001, r = 0/46$) و درصد چربی بدن ($p = 0/001, r = 0/49$) رابطه مثبت و معنی‌دار و با قد ارتباط معکوس و معنی‌داری

داشت. این در حالی است که از میان نماگرهای لیپیدی - لیپوپروتئینی فقط HDL و LDL کلسترول به ترتیب همبستگی منفی و مثبت معنی‌داری ($p = 0/02, r = -0/25$ و $p = 0/03, r = 0/30$) با سطوح سرمی لپتین در مردان داشتند. همبستگی لپتین با دریافت‌های غذایی نشان داد که لپتین تنها ارتباط مثبت و معنی‌داری فقط با درصد انرژی دریافتی از پروتئین ($p = 0/02, r = 0/08$) در زنان دارد. همچنین میزان فعالیت بدنی و سن به صورت منفی و معنی‌داری با سطوح لپتین در هر دو جنس مرتبط بود ($p = 0/04, r = -0/10$ و $p = 0/04, r = -0/12$). اگرچه بعد از تقسیم بندی میزان فعالیت جسمی به صورت سهک، میانگین سطوح سرمی لپتین بر حسب سهک‌های امتیاز فعالیت جسمی در هیچکدام از گروه‌های جنسی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (جدول 3).

جدول 2. ارتباط لپتین سرم با اندازه‌های تن‌سنجی، فعالیت جسمی، سطوح لیپیدی خون و دریافت‌های غذایی در افراد مبتلا به دیابت نوع 2 بر حسب جنس

کل جمعیت		مرد		زن		
r	p	r	p	r [†]	p [‡]	
-0/10	0/048	-0/06	0/06	-0/13	0/08	سن، سال
-0/37	0/001	-0/23	0/01	-0/08	0/28	قد، سانتی‌متر
0/17	0/001	0/32	0/001	0/39	0/001	وزن، کیلوگرم
0/19	0/001	0/45	0/001	0/29	0/001	دور کمر، سانتی‌متر
0/49	0/001	0/58	0/001	0/49	0/001	نمایه توده بدن، کیلوگرم/متر مربع
0/46	0/001	0/56	0/001	0/46	0/001	چربی بدن، %
-0/12	0/04	-0/14	0/14	-0/15	0/04	فعالیت جسمی، (MET ساعت/روز)
-0/03	0/58	-0/05	0/50	-0/05	0/49	تری گلیسرید، میلی گرم/دسی لیتر [‡]
-0/02	0/68	0/10	0/12	0/04	0/60	کلسترول تام، میلی گرم/دسی لیتر [‡]
-0/04	0/45	-0/25	0/02	-0/04	0/59	-کلسترول، میلی گرم/دسی لیتر HDL [‡]
-0/03	0/53	0/30	0/03	-0/10	0/13	-کلسترول، میلی گرم/دسی لیتر LDL [‡]
-0/05	0/39	0/06	0/51	0/07	0/31	انرژی، کیلوکالری/روز
-0/04	0/49	-0/12	0/21	0/09	0/21	پروتئین [§] ، گرم/روز
-0/07	0/25	-0/04	0/69	-0/06	0/43	کربوهیدرات [§] ، گرم/روز
0/09	0/13	0/08	0/38	0/01	0/88	چربی [§] ، گرم/روز
-0/03	0/60	-0/16	0/10	0/08	0/02	انرژی از پروتئین، %
-0/05	0/35	-0/01	0/84	-0/03	0/62	انرژی از کربوهیدرات، %
0/07	0/21	0/09	0/36	-0/01	0/9	انرژی از چربی، %

* مقدار $p < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

[†] آزمون آماری ضریب همبستگی پیرسون و اسپیرمن

[‡] مقادیر p با تعدیل اثر مخدوشگرهای احتمالی شامل نمایه توده بدنی و درصد چربی بدن بدست آمد.

[§] بر اساس انرژی دریافتی تعدیل شده است.

جدول 3. میانگین و انحراف معیار لپتین سرم افراد مورد بررسی در پژوهش در سهک‌های فعالیت جسمی بر حسب جنس

لپتین، نانوگرم/میلی لیتر	سهک اول*	سهک دوم	سهک سوم	P**	P†
مرد	17/9 ± 11/7**	20/9 ± 12/9	14/8 ± 14/3	0/1	0/4
زن	33 ± 15/5	31/4 ± 13/3	27/4 ± 12/4	0/1	0/7
کل جمعیت	27/6 ± 15/9	26/8 ± 14/6	23/4 ± 14/6	0/8	0/6

* سهک اول: کمتر از 34 ساعت/روز، سهک دوم: 34/1-40 ساعت/روز، سهک سوم: بیشتر از 40 ساعت در روز
 ** مقادیر p تعدیل نشده با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) بدست آمد و $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.
 † مقادیر P تعدیل شده برای متغیرهای سن و BMI از آزمون آنالیز کوواریانس حاصل شد.
 †† مقادیر میانگین ± انحراف معیار می‌باشند.

• بحث

مطالعه اخیر می‌تواند به اختلافات جنسی در دو جنس نسبت داده شود. این نتایج با مطالعات Dagogo، Chessler، Smith و Jack و همکاران همسو بود (30، 29). آن‌ها نیز در مطالعات خود مشاهده کردند که بعد از تعدیل برای توده چربی و نمایه توده بدنی، سطوح سرمی لپتین در زنان دو برابر مردان است. از مهمترین دلایل اثرگذاری جنسیت بر سطوح سرمی لپتین در این مطالعات می‌توان به اثرات افزایشی هورمون‌های جنسی استروژن و استرادیول در زنان و اثرات کاهش‌ی پروژسترون در مردان بر روی آن اشاره کرد (31). مطالعات متعددی اثر تحریکی هورمون 17-استرادیول بر روی mRNA کد کننده لپتین در زنان را اثبات کرده‌اند (31). نتایج آنالیز همبستگی سطوح نماگرهای لیپیدی-لیپوپروتئینی با سطح لپتین در این مطالعه تنها همبستگی منفی و معنی‌دار HDL-کلسترول و مثبت LDL-کلسترول با سطح لپتین در مردان را آشکار ساخت. Leyva و همکارانش نشان دادند که لپتین سرمی همانند مطالعه ما با HDL-کلسترول سرم به طور منفی و معنی‌داری مرتبط است ولی همچنین همبستگی مثبتی با سطح تری گلیسیرید سرم داشت که در مطالعه ما مشاهده نشده بود. در مطالعه آن‌ها ارتباطی بین سایر لیپیدها با لپتین مشاهده نگردید (32). مکانیسم دقیقی که تفاوت‌های جنسی در زمینه ارتباط سطح لیپیدی-لیپوپروتئینی با سطوح سرمی لپتین را نشان دهد هنوز شناخته نشده است. اما برخی مطالعات تفاوت‌ها را به متفاوت بودن هورمون‌های جنسی و توزیع چربی بدن در دو جنس نسبت داده‌اند. بر این اساس شاید بتوان گفت در مردان به سبب توزیع چربی به صورت

در این مطالعه ارتباط اندازه‌های مرتبط با چاقی (دور کمر، نمایه توده بدن و درصد چربی بدن)، فعالیت بدنی، نماگرهای لیپیدی-لیپوپروتئینی، انرژی و درشت مغذی‌های دریافتی را با سطوح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 مورد بررسی قرار دادیم. یافته‌های این مطالعه حاکی از همبستگی مثبت و معنی‌داری دور کمر، نمایه توده بدن و درصد چربی بدن با سطوح لپتین سرم در هر کدام از دو جنس به طور جداگانه و همچنین کل جمعیت بود. بر این اساس مطالعه حاضر دلیل محکمی بر صحت این که افراد با توده چربی بالاتر سطوح لپتین بیشتری دارند، را نشان داد و تأییدی بر این ادعا بود. از مکانیسم کلی سطوح افزایش یافته لپتین در افراد چاق نسبت به افراد با وزن طبیعی، می‌توان به کاهش حساسیت و افزایش مقاومت گیرنده‌های لپتین و همچنین افزایش بیان ژن ob در بافت چربی اشاره کرد (25). همبستگی قوی و مثبت نمایه توده بدنی و درصد چربی بدن با لپتین در جمعیت مورد مطالعه حاضر با نتایج مطالعات متعددی همسو بود (26، 27). در مطالعه حاضر رابطه مثبت و معنی‌دار اندازه دور کمر با سطوح سرمی لپتین نشان داد که هر چند بر اساس مطالعات صورت گرفته لپتین بیشتر با کل توده چربی بدن مرتبط است ولی می‌تواند با چربی ناحیه احشایی (چاقی شکمی) هم همبستگی قوی داشته باشد. یافته‌های مطالعه Park و همکاران نیز این یافته را تأیید کرده‌اند (28). همچنین در مطالعه حاضر مشاهده شد که سطوح سرمی لپتین در زنان حدود دو برابر مردان است. این نتیجه با توجه به نبود اختلاف معنی‌دار بین میانگین نمایه توده بدنی و درصد چربی بدن در افراد تحت

مکانیسم‌های پیشنهادی این است که فعالیت ورزشی با کاهش انتقال گلوکز به بافت چربی، آن را به عضلات در حال فعالیت منتقل می‌کند، که در نتیجه سبب کاهش ترشح لپتین از بافت چربی می‌شود (39). همچنین، برخی مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی با کاهش توده چربی و کاهش بیان ژن ob در بافت چربی سبب کاهش ترشح لپتین می‌شود (40). از یافته‌های دیگر این مطالعه رابطه منفی و معنی‌دار سن با لپتین سرم بود. در ارتباط با این یافته مطالعه Samara و همکاران نشان دادند که با افزایش سن ترشح لپتین از بافت چربی کاهش یافته و کلیرانس پلاسمایی آن افزایش می‌یابد (41). از سوی دیگر نتایج برخی مطالعات با یافته‌های این مطالعه مطابقت نداشت (42).

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به ماهیت مقطعی آن اشاره کرد که قادر به تعیین رابطه علت و معلولی نیست. پیشنهاد می‌شود مطالعات بعدی به صورت آینده نگر طراحی شوند. نقطه قوت مطالعه ما بررسی عوامل متعدد مرتبط با سطوح لپتین سرم در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 است. به طور کلی یافته‌های این مطالعه نشان داد که سطح سرمی لپتین در زنان بالاتر از مردان است و همبستگی مثبت و معنی‌داری با اندازه‌های تن‌سنجی شامل دور کمر، نمایه توده بدن و درصد چربی بدن در هر دو جنس دارد. از میان، نماگرهای لیپیدی-لیپوپروتئینی فقط HDL و LDL کلسترول در مردان و از میان دریافت‌های غذایی تنها درصد انرژی دریافتی از پروتئین در زنان رابطه مستقیم و معنی‌داری با سطوح سرمی لپتین نشان دادند. در حالی که سطح هورمون لپتین با میزان فعالیت جسمی و سن همبستگی معکوس و معنی‌داری را نشان دادند. با توجه به بالاتر بودن میانگین سطح لپتین سرم به سبب شرایط التهابی و چاقی در مبتلایان به دیابت نوع 2، سنجش اثرات مصرف رژیم‌های غنی از پروتئین و جایگزینی آن با کربوهیدرات و چربی، افزایش فعالیت جسمی و همچنین کاهش وزن جهت کنترل و پیشگیری از عوارض ناشی از اختلال عملکرد لپتین توصیه می‌شود. همچنین مشاهده گردید تفاوت‌های جنسی بر وجود ارتباط سطح لپتین سرمی با نماگرهای لیپیدی و درشت مغذی‌های رژیم غذایی اثر می‌گذارد. به طوری که از میان نماگرهای لیپیدی، تنها HDL و LDL کلسترول در مردان و در بین درشت مغذی‌های رژیم غذایی، درصد انرژی دریافتی از پروتئین در

احشایی و شکمی نسبت به توزیع چربی به صورت زیر پوستی در زنان، اثرات مستقل و قوی‌تری روی تغییرات سطوح لیپیدی-لیپوپروتئینی داشته و نیز همبستگی قوی‌تری با لپتین سرمی در آن‌ها نشان دهد (33). همچنین مطالعه حاضر نشان داد که میانگین HDL-کلسترول در زنان به طور معنی‌داری بیشتر از مردان است. این یافته با اثر تحریکی هورمون جنسی استروژن بر سطوح HDL-کلسترول در زنان توضیح داده می‌شود (34).

بررسی رابطه دریافت انرژی و درشت مغذی‌ها با لپتین در این مطالعه حاکی از آن بود که سطح لپتین فقط با درصد انرژی دریافتی از پروتئین در زنان همبستگی مثبت و معنی‌داری دارد. در این مورد Beasley و همکاران، Weigle و همکاران نشان دادند که رژیم‌های غنی از پروتئین به نسبت رژیم‌های سرشار از کربوهیدرات و چربی سطوح لپتین را بیشتر افزایش می‌دهند (35، 36). از دلایلی که این ارتباط تنها در زنان مطالعه ما مشاهده گردید می‌توان به بالا بودن سطوح سرمی لپتین در زنان نسبت به مردان اشاره کرد که می‌تواند اثرات هم افزایی و همبستگی بالا با پروتئین رژیم غذایی را توجیه کند. بسیاری از تحقیقات اثبات کرده‌اند که جایگزینی پروتئین با کربوهیدرات و چربی رژیم غذایی سبب افزایش دامنه ترشح لپتین و افزایش حساسیت سیستم اعصاب مرکزی (CNS) به لپتین می‌شود (35). همبستگی مثبت سطح لپتین با میزان پروتئین دریافتی رژیم غذایی تأییدی بر این ادعای محققان می‌باشد که رژیم غذایی با مقادیر بالای پروتئین، اشتها و دریافت انرژی را کاهش می‌دهد. لپتین دریافت غذا را از طریق افزایش دسترسی به ذخایر انرژی و اثرات تحریکی بر مراکز بی‌اشتهایی در مغز کاهش می‌دهد (37). همچنین از طرفی افزایش دریافت پروتئین باعث اتصال بیشتر لپتین به پروتئین در خون می‌شود که خود می‌تواند حساسیت گیرنده‌های لپتینی در مغز و سایر بافت‌ها را افزایش دهد (38).

مطالعه حاضر همبستگی منفی بین لپتین با میزان فعالیت جسمی در جمعیت زنان به طور جداگانه و نیز در کل جمعیت نشان داد که مشابه مطالعات Gordan، Leqakis و همکارانشان بود. علت اینکه سطح لپتین سرمی در زنان با فعالیت بدنی ارتباط داشت، ولی در مردان این ارتباط مشاهده نشد شاید ناشی از این مسئله باشد که سطوح بالاتر لپتین در زنان نسبت به مردان به سبب تفاوت‌های جنسی موجود بیشتر تحت تأثیر فعالیت بدنی قرار گیرد. از

بهداشتی از آن‌ها استفاده گردد تا با اقدامات مؤثر در راستای کاهش و کنترل وزن، همچنین اصلاح شیوه ی زندگی به سمت زندگی فعال و رژیم غذایی متعادل و کافی سبب بهبود وضعیت بیماران مبتلا به دیابت شود.

سپاسگزاری: پژوهش حاضر حاصل طرح تحقیقاتی به شماره 775/د/454/92 است و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از مؤسسه یاد شده و همچنین از همکاری‌های مسئولین محترم مراکز ارجاع بیماران دیابتی (انجمن دیابت ایران، گابریک و مراکز دیگر) و نیز تمام شرکت‌کنندگان در این پروژه تشکر و قدردانی و تشکر نمایند.

زنان با لپتین در ارتباط هستند. بنابراین شاید بتوان بر اساس مطالعه حاضر به این نتیجه که ساز و کار تنظیم سطح لپتین سرم تا حد زیادی به جنس وابسته است، رسید. همچنین با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر و نقش مهم لپتین سرمی در آسیب زایی بیماری دیابت می‌توان دریافت که سنجش اندازه‌های تن سنجی، میزان فعالیت بدنی، رژیم غذایی هر فرد بویژه مقادیر مصرف پروتئین می‌تواند در معاینات بالینی و پایش معمول بیماران مبتلا به دیابت و همچنین افراد در معرض این بیماری به عنوان عوامل پیش‌گویی کننده قوی و مؤثر در تعیین تغییرات سطوح لپتین دارای اهمیت باشد و بتواند از اثرات سطوح بالای لپتین سرم در پیشرفت بیماری دیابت و عوارض آن جلوگیری نماید. بنابراین این باید در غربالگری‌ها و توصیه‌های پزشکی و

References

- Duman BS, Öztürk M, Yılmaz S, Çağatay P, Hatemi H. Apolipoprotein B gene variants are involved in the determination of blood glucose and lipid levels in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Cell Biochemistry and Function*. 2006;24(3):261-7
- Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M. Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic The International Diabetes Federation Consensus Workshop. *Diabetes care*. 2004;27(7):1798-811.
- Kawasaki E, Abiru N, Eguchi K. Prevention of Type 1 Diabetes: From the View Point of Beta Cell Damage. *Diabet Res Clin Pract* 2004;66(1):27-32.
- Considine RV, Premkumar A, Reynolds JC, Sebring NG, Ricks M, Sumner AE. Adiponectin and leptin in African-Americans. *Inter J Obes Relat Metab Disord*. 2008; 16: 428-34.
- Erin E, Kershaw W, Jeffery SF. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clin Endocrinol Metabol*. 2004; 89: 2548-56.
- Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Annals of internal medicine*. 1999;130(8):671-80.
- 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(5223):543-6.
- Lord GM¹, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. (1998) Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 394: 897-901.
- Raben A, Astrup A. Leptin is influenced both by predisposition to obesity and diet composition. *Inter J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24: 450-9.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *NEJM*. 1996;334(5):292-5.
- Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics*. 1996;98(2):201-3.
- Ogier V, Ziegler O, Mejean L, Nicolas JP, Stricker-Krongrad A. Obesity is associated with decreasing levels of the circulating soluble leptin receptor in humans. *Inter J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26: 496-503.
- Ostadrhimi A, Moradi T, Zarghami N, Shoja M. Correlates of serum leptin and insulin-like growth factor-i concentrations in normal weight and overweight/obese iranian women. *J Women's Health*. 2008; 17: 1389-1397.
- Kristensen K, Pedersen SB, Richelsen B. Interactions between sex steroid hormones and leptin in women, Studies in vivo and in vitro. *Inter J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24: 1438-44.
- McConway M, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace A. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Annals of clinical biochemistry*. 2000;37(5):717-23.
- Bouassida A, Zalleg D, Bouassida S, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, et al. Review article leptin, its implication SI in physical exercise and training a short review. *JSSM*. 2006; 5: 172_81.

17. Miller SG, De Vos P, Guerre-Millo M, Wong K, Hermann T, Staels B, et al. The adipocyte specific transcription factor C/EBP α modulates human ob gene expression. *PNAS*. 1996;93(11):5507-11.
18. Wu DM, Shen MH, Chu NF. Relationship between plasma leptin levels and lipid profiles among school children in Taiwan--the Taipei Children Heart Study. *Epidemiology*. 2001; 17(10): 911-916.
19. Garvey WT, Maianu L, Huecksteadt TP, Birnbaum MJ, Molina JM, Ciaraldi TP. Pretranslational Suppression of a Glucose Transporter Protein Causes Insulin Resistance in Adipocytes from Patients with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus and Obesity. *J Clin Invest* 1991;87(3):1072-81.
20. Spelsberg A, Manson JE. Prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: Leslie RDG. Causes of Diabetes: Genetic and Environmental Factors. Chichester: John Wiley & Sons; Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 1993. 319-45.
21. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-e220.
22. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age-and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*. 1991;65(2):105-14.
23. WH Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization (WHO). 2008.
24. Kelishadi R, Hashemipour M, Ziaei M, Samani S, Poursafa P, Khavarian N. Comparison of dietary and physical activity patterns among obese children and adolescents with or without metabolic syndrome. *SJKU*. 2010; 15 (1) :36-45.
25. Wong SL, DePaoli AM, Lee JH, Mantzoros CS. Leptin hormonal kinetics in the fed state: effects of adiposity, age, and gender on endogenous leptin production and clearance rates. *JCEM*. 2004;89(6):2672-7.
26. Dua A, Hennes MI, Hoffmann RG, Maas DL, Krakower GR, Sonnenberg GE, et al. Leptin: a significant indicator of total body fat but not of visceral fat and insulin insensitivity in African-American women. *Diabetes*. 1996;45(11):1635-7.
27. Ryan A, Elahi D. The effects of acute hyperglycemia and hyperinsulinemia on plasma leptin levels: its relationships with body fat, visceral adiposity, and age in women. *JCEM*. 1996;81(12):4433-8.
28. Park K-G, Park KS, Kim M-J, Kim H-S, Suh Y-S, Ahn JD, et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes research and clinical practice*. 2004;63(2):135-42.
29. Smith J, Al-Amir M, Sinderman A, Cianflone K. Leptin and adiponectin in relation to body fat percentage, waist to hip ratio and apoB/apoA in Asian-Indian and caucasian men and women. *Nutr metabol*. 2006; 3: 1743-50.
30. Chessler SD, Fujimoto WY, Shofer JB, Byoko EJ, Weigle DS. Increased plasma leptin levels are associated with fat accumulation in Japanese-Americans. *Diabetes*. 1998; 47: 239-43.
31. Moller N, O'Brien P, Nair KS. Disruption of the Relationship between Fat Content and Leptin Levels with Aging in Humans 1. *JCEM*. 1998;83(3):931-4.
32. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18:928-33.
33. Kotani K1, Tokunaga K, Fujioka S, Kobatake T, Keno Y, Yoshida S, et al. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994; 18: 207-12.
34. Moorjani S, Dupont A, Labrie F, De Lignieres B, Cusan L, Dupont P, et al. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with utrogestan in menopausal women. *JCEM*. 1991;73(2):373-9.
35. Beasley JM, Ange BA, Anderson CA, Miller ER, Erlinger TP, Holbrook JT, et al. Associations between macronutrient intake and self-reported appetite and fasting levels of appetite hormones: results from the Optimal Macronutrient Intake Trial to Prevent Heart Disease. *American journal of epidemiology*. 2009;169(7):893-900.
36. Weigle DS, Breen PA, Matthys CC, Callahan HS, Meeuws KE, Burden VR, et al. A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *AJCN*. 2005;82(1):41-8.
37. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(11):1407-1433.
38. Guagnano MT, Manigrasso MR, Ballone E, Della Vecchia R, Riccioni G, et al. Association between serum leptin levels and 24-hour blood pressure in obese women. *Obes Res*. 2003; 11: 549-55
39. Ogier V, Ziegler O, Mejean L, Nicolas JP, Stricker-Krongrad A. Obesity is associated with decreasing levels of the circulating soluble leptin receptor in humans. *Inter J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26: 496-503.
40. Gordon ME, McKeever KH, Bokman S, Betros CL,

- Manso-Filho H, Liburt N, et al. Interval Exercise Alters Feed Intake as Well as Leptin and Ghrelin Concentrations in Standardbred Mares. *Equine Vet J Suppl.* 2006;(36):596-605.
41. Samara A, Herbeth B, Aubert R, Berrahmoune H, Fumeron F, Siest G, et al. Sex-dependent associations of leptin with metabolic syndrome-related variables: the stanislas study. *Obesity.* 2010; 18: 196-201.
42. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, et al. Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism.* 2000; 49: 1278-84.

Relationship of Anthropometric Measurements, Physical Activity, Lipid Profile, Energy and Macronutrient with Serum Leptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Rafiee M¹, Sotoudeh G², Eshraghian MR³, Jalali M⁴, Nikbazm R⁵, Ghanebasiri M¹, Noorshahi N¹, Koohdani F^{6*}

- 1- M.Sc in Nutrition Sciences, Department of Cellular and Molecular Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- 2- Assistant Prof, Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- 3- Prof, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- 4- Prof, School of Nutritional Science and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 5- M.Sc in Nutrition Sciences, International Campus, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- 6- *Corresponding author: Associate Prof, Department of Cellular and Molecular Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Email: fkoohdan@tums.ac.ir

Received 15 Apr, 2014

Accepted 7 Sept, 2014

Background and Objectives: Several studies have shown a high correlation of serum leptin with adipose tissue markers. However, its relationship with other environmental factors such as diet, physical activity and lipid profile in human is less clear. The aim of this study was to determine the relationship of leptin with anthropometric measurements, physical activity, lipid profile, and energy and macronutrient intake in patients with type 2 diabetes in Tehran.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, 271 patients with type 2 diabetes were studied. Anthropometric measurements (body mass index, waist circumference, and percent body fat), energy and macronutrient intake (using a semi quantitative food frequency questionnaire), and physical activity level were determined. Also leptin, total cholesterol, triglycerides, LDL and HDL levels were measured.

Results: Leptin level was significantly higher in women than men ($p = 0/001$). Leptin level showed a positive and significant correlation with anthropometric measurements ($p = 0/001$), and a negative correlation with age ($p = 0/048$, $r = -0/10$) and physical activity ($p = 0/04$, $r = -0/12$) in all subjects. Also there was a significant and positive correlation between serum leptin and anthropometric measurements in men and women ($p < 0.05$). In addition, leptin serum had a significant positive correlation with LDL in men ($p = 0/03$, $r = 0/35$) and with the percentage of calorie intake from protein in women ($p = 0/02$, $r = 0/08$). A negative and significant correlation was found between serum leptin level with physical activity level in women ($p = 0/04$, $r = -0/15$), and with HDL in men ($p = 0/02$, $r = -0/25$).

Conclusion: This study showed that age, sex, anthropometric measurements (body mass index, waist circumference and body fat percentage), physical activity, LDL, HDL, and percentage of calorie intake from protein are related to leptin.

Keywords: Leptin, Body mass index, Physical activity, Lipid, Type 2 diabetes