

لپتین: هورمون نویافته بافت چربی و اثرات آن بر چاقی

باقر لاریجانی*^۱، مریم قدسی^۱

چکیده

کشف لپتین که هورمونی ۱۶ کیلو دالتونی ترشح یابنده از بافت چربی سفید است، علاقه بسیاری را برای تنظیم دریافت و مصرف انرژی برانگیخت؛ چرا که این هورمون در حیوانات و انسان، نقش تنظیم کننده دریافت غذا، مصرف انرژی و تعادل انرژی کل بدن را داراست. سطوح پلاسمایی لپتین با ذخایر چربی بدن ارتباط مستقیم دارد و به تغییرات در تعادل انرژی بدن پاسخ می دهد. در ابتدا تصور می شد که نقش آن در چاقی به عنوان هورمونی ضد چاقی باشد، اما این نقش معمولاً با مقاومت به لپتین کاهش می یابد. در حال حاضر به علت نقشی که در تنظیم تعادل انرژی بدن دارد، به طور ابتدایی جهت دارو درمانی چاقی در انسان و حیوان کاندید شده است. اگرچه کشف لپتین در فهم سازوکار بروز چاقی بسیار کمک کننده بوده است، هنوز پرسش های پاسخ داده نشده بسیاری وجود دارد که برای دانستن پاسخ آنها به تحقیقات جامع بیشتری نیاز است. در این مقاله آخرین اطلاعات بدست آمده در مورد نقش و عملکرد این هورمون در چاقی انسان بطور طبقه بندی شده، مرور می شود.

واژگان کلیدی: بافت چربی، اندازه گیری های آنروپومتریکی، چاقی کودکی، لپتین، آنالیز رگرسیون

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

* نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم؛ تلفن:

۲-۳-۸۸۰۲۶۹۰۲؛ نامبر: ۸۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

مقدمه

با وجود پیشرفت‌های مداوم در عرصه فناوری و صنعت و نیز گسترش روز افزون شهرنشینی و کاهش فعالیت‌های بدنی، چاقی و عوارض مربوط به آن روز به روز جایگاه مهمتری را در عرصه برنامه ریزی های کلان بهداشتی کشور می‌یابد. در کشور ما نیز آمار و بررسی‌ها نمایانگر شیوع قابل توجه این بیماری در نسل جوان و به‌ویژه کودکان است [۱]. با توجه به این که درصد قابل توجهی از جمعیت کشور ما را جوانان و به‌ویژه کودکان تشکیل می‌دهند، به‌نظر می‌رسد، توجه مدبرانه به اهمیت پیشگیری و درمان این بیماری و آغاز هرچه سریعتر فعالیت‌های تحقیقاتی، آموزشی و اجرایی می‌تواند در بهبود شاخص‌های بهداشتی آینده کشور سهم بزرگی را داشته باشد.

در سال‌های اخیر به نقش لپتین در چاقی دوران کودکی و به‌ویژه در حین بلوغ و بزرگسالی توجه خاصی شده است [۳ و ۲]. این هورمون تازه شناخته شده، پروتیین ۱۶۷ آمینو اسیدی است که در تنظیم فرایندهای متابولیک دخیل و نمایانگر میزان ذخیره چربی بدن است [۵ و ۴]. سیستم لپتین، کمپلکس بسیار پیچیده‌ای است و بر طیف وسیعی از فرایندهای فیزیولوژیکی اثرگذار است، تا آنجا که در متعادل کردن محتوای چربی پایه نقشی تعیین کننده دارد [۵ و ۴].

ژنتیک لپتین

ژن چاقی ob در موش‌های ob/ob که مدل آزمایشگاهی موش‌های چاق هستند از طریق positional cloning کشف شده است [۴] و در بافت‌هایی از قبیل بافت چربی سفید و چربی قهوه‌ای، جفت و بافت‌های جنینی (قلب، استخوان غضروف) و احتمالاً بافت پستان بروز می‌یابد. Messenger RNA مربوط به ژن ob اصطلاحاً لپتین^۱ نامیده می‌شود که بر گرفته از واژه یونانی leptos به معنی لاغر است. این Messenger RNA یک پروتیین ۱۶۷ آمینو اسیدی را

کدگذاری می‌کند که ساختمان مولکولی آن شبیه سیتوکالین هاست [۴]. این هورمون در سرم بصورت آزاد و نیز باند شده به پروتیین باند شونده به لپتین، گردش می‌یابد [۶].

تنظیم سطح سرمی لپتین

سطح سرمی لپتین بیانگر اطلاعاتی برای سیستم عصبی مرکزی^۲ در مورد مقادیر انرژی موجود در بافت چربی ذخیره‌ای بدن است [۵ و ۴]. لپتین اثرات مرکزی خود را از طریق سامانه‌های نوراندوکراین متعددی که در مغز وجود دارند اعمال می‌کند، از جمله آنها می‌توان نوروپپتید Y^۳، پپتید شبه گلوکاگون-۱^۴، ملانوکورتین^۵ و هورمون تحریک کننده ترشح کورتیزول (CRH) را نام برد. همچنین به عنوان یک عامل سیری توصیف می‌شود که اثرات تحریکی بر مصرف انرژی نیز دارد و بنابراین بر هر دو کفه تعادل انرژی اثر گذار است [۷ و ۸] و می‌توان گفت بین چاقی (چربی)، سیری و فعالیت بدنی ارتباط برقرار می‌کند (شکل ۱).

عوامل فیزیولوژیک مختلفی نیز بر سطح سرمی لپتین اثر می‌گذارند مانند: ناشتایی، ورزش و قرار گرفتن در معرض سرما که هر کدام از این موارد موجب کاهش در بروز ژن ob و در نتیجه کاهش سطح لپتین در گردش می‌شوند [۸]. غلظت لپتین سرم تحت شرایط اختلاف زیاد در انرژی دریافتی مانند گرسنگی یا پرخوری نیز تغییر می‌یابد [۹-۱۱]. همچنین سطوح سرمی لپتین در طول شب بالاتر است [۱۲]. لذا این فرضیه که لپتین می‌تواند با تنظیم ترشح GH رابطه داشته باشد، مطرح است [۱۳].

نقش فیزیولوژیک لپتین

با شناخت ژن ob و پروتیین ویژه سلولهای چربی‌اش یعنی لپتین، در سال ۱۹۹۴ [۴] اولین راهبرد فیزیولوژیک به سمت کنترل سامانه تنظیم وزن بدن فراهم شد. در حیوانات

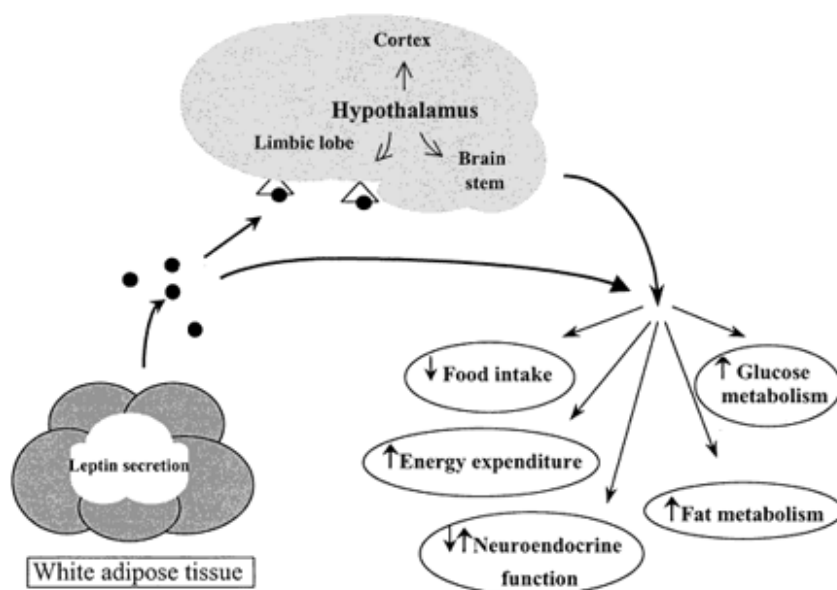
^۲ CNS

^۳ Neuro – peptide Y

^۴ Glucagon-like peptide-1

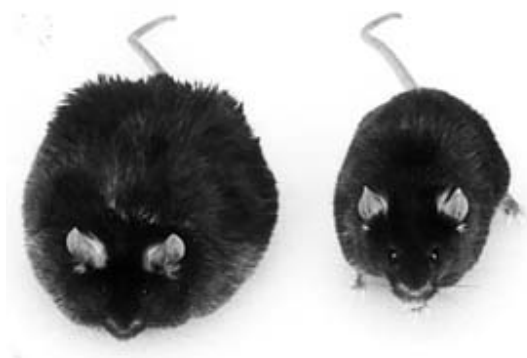
^۵ Melanocortin

^۱ Leptin



شکل ۱- نمای شماییک جهت نشان دادن عملکرد لپتین

لپتین بطور مستقیم و یا از طریق فعال نمودن مراکز خاصی در دستگاه عصبی مرکزی موجب کاهش دریافت غذا، افزایش مصرف انرژی، اثر بر متابولیسم گلوکز و چربی و تغییر فعالیت نورو اندوکراین می شود. (برگرفته از: Christos S, J. Clin. End. & Metab. 1997)



شکل ۲- نتیجه بروز موتاسیون در ژن لپتین در موش

موش سمت راست: دارای وزن طبیعی و بدون موتاسیون، موش سمت چپ: چاق و دارای موتاسیون در ژن لپتین. (برگرفته از:

Pravda RU, News and Analysis on-line publication, Science and Culture: Leptin is responsible for our weight, (Last update: 7 June 2005) <http://newsfromrussia.com/science/2004/04/04/53159.html>

این پروتیین، اثر زیادی بر اشتها ونحوه مصرف انرژی^۱ این حیوانات دارد. از طرف دیگر تجویز لپتین به این موش ها علایم فوق را بهبود می بخشد. پاسخ مؤثر به تجویز لپتین در این حیوانات این نظریه را که شاید سازوکار چاقی در انسان

آزمایشگاهی، به ویژه موش های ژنوتیپ ob/ob، موتاسیون در کد ژنتیکی لپتین موجب کمپلکس چاقی شدید، پرخوری، هیپرلیپیدمی، افزایش قندخون، مقاومت به انسولین، دیابت، عدم باروری و هیپوترمی می شود (شکل ۲) [۱۴و۱۵]. نبود

¹ Energy Expenditure

پس از تولد نیز، میانگین سطوح سرمی لپتین نوزادان با میزان چربی دور بازوی آنها رابطه دارد [۱۷]. از طرف دیگر در مقایسه با کودکان بزرگتر، به نظر می‌رسد که چاقی در نوزادان به تنهایی نمی‌تواند با سطوح سرمی لپتین توضیح داده شود. برای مثال، در نوزادان هیچ ارتباطی بین سطوح سرمی لپتین و انسولین، که از عوامل حائز اهمیت در چاقی است، وجود ندارد [۱۷]. از طرف دیگر، سطوح سرمی لپتین در مادران نوزادان تازه متولد شده، با نمایه توده بدنی قبل از حاملگی، نمایه توده بدنی زمان زایمان و چربی دور بازو ارتباط مستقیم دارد [۲۳]. بین سطوح سرمی لپتین مادری و انسولین سرم نوزاد نیز، رابطه وجود دارد، اما بین غلظت سرمی لپتین مادر و لپتین نوزاد نارس رابطه‌ای وجود ندارد [۲۳]. همچنین بعضی از نوزادان سطوح سرمی لپتین بالاتری نسبت به مادرانشان دارند [۲۳].

در نوزادان، وزن هنگام تولد با سطح لپتین بندناف ارتباط دارد [۱۷]. در هر دو جنس، بین سطوح سرمی لپتین بند ناف هنگام تولد و سطوح سرمی لپتین در هفته چهارم تفاوت معنی دار وجود دارد. در واقع پس از تولد سطوح سرمی لپتین به میزان چشمگیری پایین می‌آید تا هفته چهارم تولد که به پایتترین میزان خود می‌رسد، سپس دوباره افزایش می‌یابد ولی باز هم در هفته ۱۴ تولد میزان آن از میزان هنگام تولد کمتر است [۲۳]. بنابراین به نظر می‌رسد که اگرچه لپتین سرمی نوزاد، نقش مهمی را در رشد داخل رحمی و ابتدای تولد بازی می‌کند، جفت نیز منشأ مهمی برای فراهم کردن لپتین جهت رشد جنین است [۱۷]. از طرف دیگر لپتین در شیر نیز ترشح می‌شود و می‌تواند از سیستم گوارشی عبور کند و وارد خون شود. از این رو به نظر می‌رسد علاوه بر لپتین نوزاد، لپتین مادری نیز می‌تواند در تنظیم دریافت غذای نوزاد و رشد وی نقش داشته باشد [۲۴]. چاقی مادر اثری بر لپتین بند ناف (نمونه خون گرفته شده از بند ناف نوزاد بلافاصله بعد از تولد) ندارد، در حالی که مصرف استروئیدهای برون‌زاد توسط مادر، غلظت لپتین نوزادی را

نیز به علت نبود این هورمون^۱ باشد، قوت می‌بخشد [۶]، اما همان‌طور که در ادامه این مقاله اشاره خواهیم نمود مطالعات بعدی انجام شده روی انسان این نظریه را تأیید نمی‌کنند. در انسان انواع مختلف ژن ob ^۲ یافت نشده است و اطلاعات در مورد نحوه عملکرد هورمون لپتین و اثرات آن بر دریافت غذا و مصرف انرژی، به اندازه حیوانات نیست؛ اما می‌توان گفت غلظت لپتین در گردش رابطه مثبتی با ذخایر چربی بدن دارد [۸]. به طوری که افراد چاق، غلظت سرمی لپتین بالاتری نسبت به اشخاص طبیعی یا لاغر دارند [۱۶] و بین توده چربی بدن^۳ و سطح سرمی لپتین در تمامی گروه‌های سنی نوزادان [۱۷]، کودکان [۱۸] و بزرگسالان [۱۹] رابطه مستقیمی برقرار است. برای شناخت بیشتر نقش لپتین در تنظیم وزن انسان مروری بر روی مطالعات انجام شده بر روی انسان به تفکیک گروه‌های سنی مفید به نظر می‌رسد.

لپتین در نوزادان

میزان نمایه توده بدنی در نوزادان با سطوح سرمی لپتین رابطه مستقیم دارد. از آنجایی که ذخیره چربی زیر پوستی به میزان قابل توجهی در هفته‌های آخر حاملگی صورت می‌گیرد، وجود مقادیر بالاتر سطوح سرمی لپتین این هنگام با وضعیت طبیعی رشد هنگام تولد سازگار است. همچنین نوزادانی که دچار تأخیر رشد داخل رحمی می‌شوند نسبت به آنهایی که رشد طبیعی داشته‌اند، دارای سطوح لپتین سرمی کمتری هستند. در واقع گسترش بافت چربی و تجمع چربی ذخیره‌ای از عوامل اصلی مشخص کننده سطح لپتین سرم جنینی و نوزادی است، که البته میزان آن بسته به هفته حاملگی، جنسیت جنین و وضعیت متابولیک مادر می‌تواند متفاوت باشد [۱۷، ۲۲-۲۰]. جنین‌های دختر در هفته‌های آخر حاملگی، سطوح لپتین بالاتری نسبت به جنین‌های پسر هم سن خود دارند [۲۳].

¹ Leptin deficiency

² Variants of ob Gene

³ Body fat mass

سرمی لپتین دیده می شود. در پسران با افزایش سن، کاهش غلظت سرمی لپتین را شاهدیم که این وضعیت در دختران برعکس است. در پسران رابطه معکوس قوی ای بین سطوح تستوسترون و سطوح سرمی لپتین وجود دارد که اثر سن را در آنها توضیح می دهد. بدین صورت که با بالا رفتن سن، وقوع بلوغ و بالا رفتن سطوح تستوسترون در آنها، سطوح سرمی لپتین کاهش می یابد [۲۷ و ۲۸]. البته این تفاوت بین لپتین در دو جنس، کاملاً به مرحله بلوغی کودک بستگی دارد [۲۸]. سطوح لپتین بطور معنی داری در کودکان در پیش از بلوغ و مراحل اولیه بلوغ بالاتر است و با سطوح استرادیول و سن استخوانی رابطه ای ندارد [۲۹]. سطوح لپتین سرم در حین رشد و تکامل افزایش می یابد، این افزایش در دختران در طی بلوغ جنسی ادامه می یابد اما در پسران کاهش می یابد. در صورت مهار نمودن تستوسترون در پسران، سطوح لپتین افزایش می یابد و برداشته شدن این مهار با کاهش سطوح لپتین همراه است. در دختران سطوح لپتین با تغییرات چرخه هورمونی تخمدانی - هیپوتالاموسی تغییر نمی یابد و همیشه مقادیر آن از پسران بیشتر است [۱۲ و ۲۹].

در آزمایش های *invitro* که در آنها از سلول های چربی گسترش داده شده جدید برای کشت اولیه استفاده شده، چنین بدست آمده که هم تستوسترون و هم متابولیت فعال بیولوژیکی آن، دی هیدروتستوسترون این توانایی را دارند که ترشح انسولین را در محیط کشت تا حد ۶۲٪ کاهش دهند. با استفاده از روش *semi-quantitative reverse transcriptase-PCR* نشان داده شده است که تستوسترون به میزان مشابهی mRNA لپتین را مهار می کند. این نتایج نشان دهنده این است که جدای از تفاوت های توده چربی بدن، غلظت آندروژن بالاتر در پسران چاق مسؤول غلظت لپتین پایین در مقایسه با دختران چاق است [۳۰]. همچنین در دختران، لپتین برای برقرار ماندن فرایند قاعدگی یک جزء لازم محسوب می شود [۳۱]. مطالعات دیگر رابطه معنی داری را بین لپتین، سن، جنسیت، مرحله پیشرفت بلوغ، نمایه توده

بالا می برد [۲۵]. این یافته ها بر اهمیت دوران جنینی^۱ و نوزادی^۲ در افزایش همگام نمایه توده بدنی با سطوح سرمی لپتین، دلالت می کند.

جنین های دختر در هفته های آخر حاملگی، سطوح لپتین بالاتری نسبت به جنین های پسر هم سن خود دارند [۲۳]. نوزادان دختر نیز سطوح سرمی لپتین بالاتری نسبت به نوزادان پسر دارند [۲۶]. همچنین، عامل شبه انسولینی (IGF-1) در نوزادان پسر در مقایسه با نوزادان دختر پایین تر است؛ اما میزان انسولین و کورتیزول در نوزادان دو جنس تفاوتی ندارد. وقتی جنسیت نیز در محاسبه آنالیز آماری به حساب آورده می شود، غلظت هورمون های در گردش (انسولین، کورتیزول، HBG، S^۳ و IGF-1^۴ بصورت مستقل بر تفاوت لپتین بین افراد^۵ اثر گذار نمی باشد [۲۶]. وقتی در مدت ۵ سال اول زندگی، کودکان چاق با کودکان با وزن طبیعی مقایسه شدند، غلظت واضحاً بالاتری از سطوح سرمی لپتین دوران نوزادی در کودکان چاق نسبت به کودکان دارای وزن طبیعی دیده شد. اما غلظت سرمی لپتین هیچ رابطه معنی داری را با شاخص های تغذیه یا لیپیدهای سرم در کودکان هم سن با وزن طبیعی نشان نداد. چنین نتایجی این فرضیه را عنوان می کنند که غلظت سرمی بالای لپتین، وجود میزان بیشتری از چربی را در بدن نشان می دهد و همچنین ممکن است به عنوان یک عامل پیشگویی کننده در چاقی اطفال نقش ایفا کند [۱۸].

لپتین در کودکان و نوجوانان

در هر دو نژاد سفید پوست و سیاه پوست در طی کودکی و بلوغ، سطوح سرمی بالاتری از لپتین (حدوداً ۲ برابر) در دختران نسبت به پسران هم سن خود یافت می شود. به این صورت که تداخل عمل^۶ جنس و سن^۷ بر روی سطوح

¹ Fetal

² Neonatal

³ Sex-Hormone Binding Globulin

⁴ Insulin like growth factor

⁵ Leptin inter - individual variability

⁶ Interaction

⁷ Sex-by-age

یک عامل نمی توان آنها را توضیح داد [۳۸]. اگرچه پاسخ مؤثر به تجویز لپتین در موش های ob/ob این نظریه را که شاید سازوکار چاقی در انسان نیز به علت نبود این هورمون باشد، قوت بخشید [۶]. در بین مطالعات انجام شده بر روی افراد خیلی چاق، تنها در مطالعات بسیار محدودی موتاسیون منجر به حذف در ژن لپتین، یافت شد [۳۹] و مطالعات وسیع دیگر بر روی کودکان خیلی چاق چنین موتاسیون های منجر به کمبود لپتین را نشان ندادند [۴۰]. لذا به نظر می رسد پاتوژنز چاقی در انسان با سازوکار مقاومت به لپتین تطبیق پذیری بیشتری داشته باشد.

لپتین در بالغین

درصد چربی و توده چربی در بالغین وابسته به جنس است و تحت تأثیر قومیت^۵ نمی باشد [۴۱]. در هر درجه ای از بلوغ جنسی، زنان نسبت به مردان سطوح لپتین بالاتری دارند و وقتی سطوح لپتین سرم نسبت به چربی بدن همسان سازی می شود، مشاهده می گردد که در زنان سطوح سرمی لپتین بصورت مستقل از وضعیت چاقی، بلوغ جنسی و وزن بدن، بیشتر از مردان است [۱۶]. از طرف دیگر در دختران و پسران متوسط، نسبت لپتین به توده چربی^۶ بطور نسبی در طول دوره بلوغ جنسی ثابت است و تفاوتی بین بزرگترین کودکان دارای بیشترین میزان بلوغ جنسی و بالغین جوان وجود ندارد. یافته های بالاتر متوسط لپتین سرم و نسبت لپتین به توده چربی در دختران پیش از بلوغ، بیانگر این فرضیه است که در ساخت، سرعت کلیرانس، فعالیت بیولوژیکی و یا جابجایی لپتین بین دو جنس تفاوت وجود دارد [۴۱].

وزن کم تولد با سطوح بالای لپتین در بزرگسالی و چاقی رابطه دارد و به عنوان عامل خطری برای گسترش بیماری های بعدی از جمله چاقی محسوب می شود. به نظر می رسد که می توان از مقادیر لپتین سرم برای پیش بینی خطر افزایش وزن در طول زندگی استفاده کرد. همچنین نتایج

بدنی و انسولین را در هر دو جنس از کودکان ثابت کرده است که البته ظاهراً ارتباط لپتین با انسولین در پسران ضعیف تر است [۱۷ و ۳۲]. سطوح لپتین در کودکان و نوجوانان چاق ۴ تا ۵ برابر بالاتر از کودکان همسنشان که دارای وزن طبیعی هستند، می باشد [۳۳]. به نظر می رسد در کودکان چاق، سطوح سرمی لپتین بیشتر با سطح کل انسولین زیر منحنی^۱ که هنگام انجام آزمون تحمل به گلوکز^۲ بدست می آید ارتباط دارد تا میزان سطح انسولین ناشتا [۳۳].

نتایج مطالعات طولانی مدت بیانگر این است که سطوح پایه لپتین بالا در کودکی می تواند پیشگویی کننده مقادیر بیشتر درصد تغییرات نمایه توده بدنی در واحد زمان باشد و به طور بالقوه به عنوان یک نمایه افزایش وزن قابل استفاده است [۳۴]. در کودکانی که از نظر سن، نمایه توده بدنی و فعالیت بدنی مشابه باشند، سطوح سرمی لپتین با کل انرژی مصرفی^۳ (TEE) رابطه مستقیم دارد [۳۵]. کودکان چاق علاوه بر این که سطوح سرمی لپتین و توده چربی بالاتری نسبت به کودکان لاغر دارند، ۲ تا ۳ برابر نیز دریافت انرژی بیشتری دارند [۱۶]. بین سطوح سرمی لپتین و میزان ذخیره چربی زیر پوستی در کودکان و بزرگسالان رابطه مستقیم وجود دارد و جالب است که این رابطه با توده چربی شکمی^۴ ضعیف تر است [۳۶، ۳۷]. لذا به نظر می رسد که لپتین سرم در کودکان بازتابی از ذخیره چربی و نه متوقف کننده ذخیره آن است [۱۶].

در کودکان چاق، صرف نظر از سن، جنسیت و نمایه توده بدنی، در غالب موارد (۶۵ درصد) میزان متوسط سطوح سرمی لپتین ۱ تا ۴ برابر کودکان دارای وزن طبیعی است. به نظر نمی رسد که سن، جنسیت و یا مرحله بلوغ جنسی این تفاوت فاحش را توضیح دهند. این یافته ها پیشنهاد می کنند که در کودکانی که چاقی شدید دارند، زمینه بیولوژیکی که مقادیر کم یا زیاد لپتین را بازتاب می کنند، هتروژن باشند و با آنالیز

¹ TIA (total Insulin area)

² Glucose Tolerance Test

³ Total Energy Expenditure

⁴ Visceral fat mass

⁵ Ethnicity

⁶ Leptin/fat mass

هیپوتالاموس گسترش چاقی را نتیجه می‌دهد، تجویز لپتین نیز در تمام رده های پستانداران (موش، سگ و میمون) موجب کاهش وزن می‌شود [۵۰].

نتایج حاصل از مراحل ۱ و ۲ مطالعاتی که اخیراً بر روی انسان انجام شده است نشان داده‌اند که تجویز زیر پوستی این هورمون با دوز 0.3 mg/kg - 0.1 در روز بی‌خطر است [۳۷]. انتظار می‌رود تجویز لپتین در انسان، تنها بر روی تعداد معدودی از افراد چاقی که دچار نقص این هورمون می‌باشند (۵ تا ۱۰ درصد از افراد چاق) بسیار مؤثر باشد (شکل ۳) [۵۲].

از طرف دیگر می‌دانیم در بیشتر افراد چاق، چاقی با مقاومت به لپتین همراه است، از این رو انتظار می‌رود درمان با دوز بالای لپتین در این بیماران (شبهه درمان با انسولین بیماران مقاوم به انسولین) به طبیعی شدن وزن این بیماران کمک کند. اکنون در مطالعات بالینی در دست انجام در مورد اثرات تجویز لپتین در درمان بیماری‌ها و در صدر آن‌ها چاقی، سعی می‌شود در کنار بررسی اثر بخشی درمان، بهترین دوز و ترکیب و نیز بهترین روش تجویز آن (تزریق زیر پوستی تزریق زیر پوستی مداوم از طریق پمپ و یا...) نیز شناخته شود.

نتیجه گیری

پدیده چاقی مسأله مهمی است که با توجه به آن و انجام اقدامات پیشگیرانه مناسب در مورد آن، می‌توان گام‌های ارزشمندی در ارتقای سطح بهداشت جامعه برداشت. در همین راستا نیز شناخت سازوکارهای مرتبط با بروز این پدیده از اهمیت خاصی برخوردار است که یکی از این موارد، شناخت نقش هورمون نویافته لپتین است. اگر چه در سال‌های اخیر پاسخ بسیاری از پرسش‌های ما در مورد فیزیولوژی و پاتولوژی چاقی با تحقیق در مورد لپتین پاسخ داده شده است، اما هنوز پرسش‌های پاسخ داده نشده

آنالیز گذشته‌نگر بر روی مقادیر وزن هنگام تولد پیشنهاد کننده این است که مقاومت به لپتین در بزرگسالی می‌تواند منشأ جنینی داشته باشد [۴۲، ۴۳]. به نظر می‌رسد که شایع‌ترین علت چاقی شروع شونده در دوران جوانی^۱ نوعی مقاومت به لپتین از طریق تغییر در ایزوفرم‌های گیرنده هیپوتالاموسی لپتین باشد که به علت بروز موتاسیون‌هایی در ناحیه کد کننده ایزوفرم بلند گیرنده لپتین می‌باشد [۴۴]. در حیوانات، مطالعات متعددی در مورد نقش لپتین در افزایش فشار خون انجام گرفته است که نتایج این مطالعات حاکی از این است که لپتین از طریق افزایش فعالیت سامانه سمپاتیک به طور مستقیم یا غیر مستقیم، اثرات افزایش دهنده فشار خون دارد [۴۵، ۴۶]. در این مورد هنوز به اندازه کافی بر روی انسان مطالعه صورت نگرفته است و بعضی این رابطه مثبت را تأیید و بعضی دیگر آن را رد می‌کنند. ارتباط بین بیماری‌های چاقی، فشار خون و مقاومت به انسولین در انسان اثبات شده است [۴۷]. براساس پژوهش‌ها؛ تجویز لپتین به موش‌های مقاوم به انسولین، مقاومت آنها را کاهش داده است [۴۸]. در انسان مقاومت به انسولین با سطوح بالای لپتین رابطه دارد [۴۸] و مطالعات زیادی هم سطوح لپتین مشابه را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داده‌اند [۴۹، ۵۰]. بنابراین می‌توان لپتین را نیز در پاتوژنز این بیماری‌ها دخیل دانست. وجود سطوح بسیار بالای لپتین در بیماران مرحله انتهایی بیماری کلیوی این فرضیه را که بین لاغری شدید^۲ در این بیماران و سطوح بالای لپتین رابطه وجود دارد، مطرح می‌کند [۵۱]. اما برای اثبات آن به مطالعات بیشتری نیاز است. به نظر می‌رسد در پاتوژنز بیماری تخمدان پلی کیستیک نیز سطوح بالای این هورمون دارای نقش باشد [۵۲].

نقش درمانی لپتین

در مدل‌های حیوانی با جوندگان آزمایشگاهی^۳ نشان داده شده است همان‌طور که نقص در لپتین یا گیرنده آن در

¹ Juvenile-onset obesity

² Cachexia

³ Laboratory rodent



شکل ۳- پاسخ دراماتیک به تجویز لپتین در کودک دارای نقص ژنتیکی در ژن لپتین (برگرفته از:

O'Rahilly S, The genetics of obesity in humans, Chapter 8 , endotext.com ,
<http://www.endotext.org/obesity/obesity8/obesity8.htm> (Last update: 22 January 2003)

ویژه‌ای داشته باشد یا نه ، شناخت بسیاری از مسیرهای متابولسمی و نیز متابولیت‌های بدن مرهون کشف این پروتیین است .

بسیاری وجود دارد که امید است تحقیقات علمی آینده پاسخگوی آنها باشند. صرف نظر از این‌که در قرن ۲۱ هورمون لپتین در درمان بیماری‌ها به‌ویژه چاقی جایگاه

مآخذ

1. Kelishadi R, Hashemi Pour M, Sarraf-Zadegan N, Sadry GH, Ansari R, Alikhassy H, and Bashardoust N. Obesity and associated modifiable environmental factors in Iranian adolescents: Isfahan Healthy Heart Program-Heart Health Promotion from Childhood. *Pediat. Internat.* 2003; 45:435-442.
2. Apter D, Leptin in puberty, *Clin. Endocrinol* 1997; 47: 175-177,.
3. Frelut, M.L, Childhood obesity: from clinics to leptin, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997, 21 (Suppl. 2): 5137.

4. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, and Friedman JM, Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog, *Nature* 1994; 372: 425.
5. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, and Landt M, Radioimmunoassay of leptin in human plasma, *Clin. Chem.* 1996; 42: 942.
6. Christos S, Mantzoros, The role of Leptin in human obesity disease, *Gut.* 2004; 53:1044-1053.
7. Stehling O, Doring H, Ertl J, Preibisch G, and Schmidt I, Leptin reduces juvenile fat stores by altering the circadian cycle of energy expenditure, *Am. J. Physiol* 1997; 271, R1170.
8. Van Gaal LF, Wauters MA, Mertens H, Considine RV, and De Leuw IH, Clinical endocrinology of human leptin, *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (Suppl. 1),29.
9. Cusin IA, Sainsbury P, Doyle F, Rohner J, The Obe gene and Insulin, a Relationship leading to clues to understanding of obesity, *Diabetes* 1995;44:1467-70.
10. Fredrich RC, Lollmann B, Hamann A, Napolitano-osen B, Kahn, B, Lowell B, and Fillier JS, Expression of Ob mRNA and its encoded protein in rodent ,Impact of nutrition and obesity, *J Clin Inves.* 1995; 93: 1658-63.
11. Trayhurn P, Tumas MEA, Duncan JS, and Rayner DV, Effect of fasting and refeeding on Ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese mice ,*FFBS Let* 1995;365:488-490.
12. Palmert MR, Radovick S, and Beopple PA, The impact of reversible gonad- al sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:1091-1998.
13. Coutant R, Lahlou N, Bouvattier C, Bougneres P, and litle P, Circulating leptin level and growth hormone response to stimulation tests in obese and normal children, *Eur. J. Endocrinol.* 1998; 139: 591.
14. Trayhurn P, Tumas MEA, Duncan JS, and Rayner DV. Effect of fasting and refeeding on Ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese mice, *FFBS Let*, 1995; 365:488-90.
15. Parizkova J, Body fat and physical fitness: Body composition and lipid metabolism in different regimes of physical activity, Aspwn Publisher Inc, 1997.
16. Lahlou N, Lndias P, De Boissieu D, and Bougeners PF, Circulating Leptin in normal children and during in dynamic phase of juvenile obesity: relation to body fatness, energy metabolism, caloric intake, and sexual dimorphism, *Diabetes* 1997;46:989.
17. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow D, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine R and et al, Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics* 1997; 100, E1.
18. Hakanen M., Bergendahl M., Tuominen J, Koulu M, Ronnema T, and Simell O, Serum leptin concentration and dietary aspects in lean, normal weight and obese children during the first five years of life, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22 (Suppl. 4), S27.
19. Baker DJP. Fetal undernutrition and obesity in later life. *Int. J. Obese. Relat. Metab. Disord.* 1998; Suppl 3, 22.
20. Parizkova J, Mrtinus Nijhoff BV. Body fat and physical fitness: Body composition and lipid metabolism in different regimes of physical activity, Medical Division, The Hangué, 1997.
21. Parizkova, J. , Simopoulos AP, Karger Ed, Basel Obesity and its treatment by diet and exercise ,in *Nutrition and fitness in Health and Disease* 1993;p 78
22. Parizkova, J. , The impact of age ,diet and exercise on man's body composition ,*Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1963;110:661.
23. Helland I.B, Reseland JE, Saugstad OD, and Drevon CA, Leptin levels in pregnant women and newborn infants: gender differences and reduction during the neonatal period, *Pediatrics*; 1998,101, E12.
24. Casabiell Pinerio V, Tome MA, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF, Presence of Leptin in colostrums and/or breast milk from lactating mothers :a potential role in the regulation of neonatal food intake , *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82:4270-3.
25. Shekhavat PS, Garland JS, Shivpuri C, Mick GJ, Sasidharan P, Pelz JC, and McCormick KL, Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body, mass index, maternal diabetes, and steroids, *Pediatr. Res.* 1998; 43: 338.
26. Maffei C, Vettor R, Moghetti P, Matti P, Vecchini S, Zantedeschi P, Zaffanello M, and Tato L, Leptin concentration in cord blood: relationship to gender and hormones, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22 (Suppl. 4), S28.
27. Ambrosius W T, Compton JA, Bowsher RR, and Pratt JH, Relation of race, age, and sex hormone differences to serum leptin concentrations in children and adolescents, *Horm. Res.* 1998; 49: 240.
28. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, and Considine RV, Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa, *J. Pediatr.* 1997; 131: 833.

29. Kelin KO, Lamore KA, De Lancey E, Brown JM, Considine RV, and Hassink SG, Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation and bone mineral density in children, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 3469.
30. Wabitsch, M., Blum, W.F., Muche, R., Braun, M., Hube, F., Rascher, W., i Heinze, E., Teller, W., and Hauner, H., Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents, *J. Clin.*, 1997: 100: 808.
31. Kopp W, Blum WM, von Prittwitz S, Ziegler A, Lubbert H, Emons G, and et al, Low I leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females, *Mol. Psychiatry* 1997; 2: 335.
32. Falorni A, Bini V, Molinari D, Papi F, Celi F, Di Stefano G, Leptin serum levels in normal weight and obese children adolescents: Relationships with, sex, pubertal development, body mass index and insulin, *Int. J. Obs. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21: 881.
33. Falorni A, Bini V, Cabiati G, Papi F, Arzano S, Celi F, and Sanasi M, Serum levels of type I procollagen C-terminal propeptide, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 in obese children and adolescents: Relationship to gender, pubertal developments, growth, insulin and nutritional status, *Metab. Clin. Endocrinol.* 1997; 46: 862.
34. Steinbeck, K.S., Byrnes, S.E., Birmingham, M., Brock, K., and Baur, L.A., Leptin as a predictor of weight gain in prepubertal children, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22 (Suppl. 3), S200.
35. Considine RV, Weight regulation, leptin and growth hormone, *Horm. Res.* 1997; 48 (Suppl. 5), 116.
36. Caprio S, Bronson M, Shervin RS, Rife F, and Tamborlane WV, Co-existence and hyperinsulinemia in preadolescent obese children, *Diabetologia*, 1996; 39:1489.
37. Caprio S, Tamborlane WV, Silver D, Robinson C, Leibel R, Mc Carthy S, and t al, Hyperleptinemia: an early sign of juvenile obesity. Relations to body fat depots and insulin concentrations, *Am. J. Physiol.* 1996; 271, E626.
38. Frelut ML, Bihain B, Yen F, Willig TN, and Navarro J, Leptin plasma concentrations in morbidly obese children suggest heterogenous responsiveness. Impact of weight loss, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21 (Suppl. 2), S142.
39. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, and et al, Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans, *Nature* 1997; 387: 903.
40. Hinney A, Bornscheuer S, Depenbusch M, Mierke B, Tolle A, Mayer H J, and et al. Absence of leptin deficiency mutation in extremely obese German children and adolescents, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21: 1190.
41. Ellis KJ and Nicolson M, Leptin levels and body fatness in children: effects of gender, ethnicity, and sexual development, *Pediatr. Res.* 1997; 42: 484.
42. Lissner I, Karlsson C, Lindroos AK, Sjoström L, Carlsson B, Carlsson L, and Begtsson C, Relations between leptin and body weight history in Swedish female populations, using serum stored 29 years, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22 (Suppl. 3): 537.
43. Barker DJP, Fetal undernutrition and Obesity in later life, *Int. J. Obs. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22(Suppl.3), S89.
44. Echwald SM, Sorensen TD, Sorensen TI, Tybjaerg-Hansen A, Andersen T, Chung WK, and et al, Amino acid variants in the human leptin receptor: lack of association to juvenile onset of obesity, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 233: 248.
45. Dunbar JC, Hu Y, Lu H, Interacerebroventricular Leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats, *Diabetes* 1997; 46:2040-3.
46. Shek EW, Brands MW, Hall JE, Chronic Leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertention*, 1998; 31:409-14.
47. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. *Adv Endocrinol Metab.* 1995;6:193-232.
48. Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, Thomas MJ, Haynes WG. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology.* 1997; 138:3395-401.
49. Mc Gregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, et al. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology.* 1996; 137:1501-4.
50. Conway GS, Jacobs HS. Leptin: a hormone of reproduction [Editorial]. *Hum Reprod.* 1997; 12: 633-5.
51. Merabet, E., Dagogo-Jack, S., Coyne, D.W., Klein, S., Santiago, J.V., Hmiel, S., P., et al., Increased Plasma Leptin concentration in end-stage renal disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1997; 82:847-50.
52. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Buyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81:4166-9.