مجله دیابت و لیپید ایران. بهار ۱۳۸۵؛ دوره ۵ (شماره ۳): ۱۹۶-۱۸۷

بررسی سطح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین نوع یک (IGF-I) و لپتین در بیماران دیابتی و مقایسه آن با افراد سالم

نصرت اله ضرغامی*[۱]، امیر بهرامی[۲]، مجید مبصری[۲]، باقر لاریجانی[۳]، پوران کریمی[۱]، بهرنگ علنی[۱]

چکیده

مقدمه: دیابت، شایع‌ترین بیماری متابولیک در انسان است. در اکثریت افراد مبتلا به دیابت نوع دو، افزایش وزن و چاقی از موارد جدی تهدید کننده سلامتی به شمار می‌روند. عوامل مختلف درون‌ریز شناخته شده‌ای در توازن میان وزن و ترکیب بدن نقش تنظیمی ایفاء می‌نمایند. لپتین و سیستم فاکتور رشد شبه انسولین نوع یک (IGF-I) از جمله این موارد هستند. در این تحقیق ارتباط لپتین و IGF-I در بیماران دیابتی نوع ۲ با نمایه توده بدن (BMI) بالا و افراد سالم مطالعه گردید.

روش‌ها: این مطالعه مورد-شاهدی مقطعی بر روی سی و هشت بیمار دیابتی نوع دو (۲۰ مرد و ۱۸ زن با میانگین سنی ۴۹/۲۲ سال) انجام گردید. گروه شاهد شامل چهل و شش فرد سالم (۱۶ مرد و ۳۰ زن با میانگین سنی ۴۹/۵۲ سال) بود. سطوح قند پلاسمای ناشتا (FPG) با استفاده از روش گلوکز اکسیداز، HbA_{1c} با استفاده از روش HPLC سیستم Hb gold Analyzer، لپتین، IGF–I ، IGFBP-3 و انسولین به روش آنزیم ایمنواسی اندازه‌گیری شدند. از آزمون t مزدوج جهت مقایسه میانگین‌های کمی بین دو گروه مورد و شاهد استفاده گردید. معنی دار بودن آماری برای سطح P< ۰/۰۵ دو دنباله در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در بیماران دیابتی نوع ۲ و گروه شاهد از نظر نمایه توده بدن (BMI) و سن اختلاف معنی داری وجود نداشت. میانگین سطح سرمی لپتین، IGF-I، FPG و HbA1c در بیماران بطور معنی داری بالاتر از افراد شاهد بود(P<۰/۰۵). همچنین در هر دو گروه مورد و شاهد، میانگین غلظت سرمی لپتین در مردان بطور معنی داری پایین‌تر از زنان بود. (P<۰/۰۵). بین میانگین غلظت IGF-I با IGFBP-3، لپتین با انسولین ،IGF-I با سن و نمایه توده بدن با FPG همبستگی معنی داری ملاحظه گردید(P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته های این مطالعه شاید بتوان پیشنهاد کرد که لپتین و IGF-I در تنظیم وزن و ترکیب بدن و همچنین در ایجاد اختلالات متابولیکی مختلف در بیماران دیابتی مؤثر بوده و قویا با انسولین، گلوکز، نمایه توده بدن و سن ارتباط دارند.

واژگان کلیدی: دیابت نوع دو، نمایه توده بدن، لپتین، GF-I, IGFBP-3، HbA1c

۱- مرکز تحقیقات کاربردی علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- بخش غدد، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

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

* ***نشانی***: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، آزمایشگاه رادیوفارماسی ، تلفن: ۳۳۶۳۲۳۴-۰۴۱۱ داخلی ۲۴۱؛ پست الکترونیک: zarghami@tbzmed.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۴/۵/۲۰

تاریخ پذیرش: ۸۴/۱۲/۱۵

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-09]

مقدمه

دیابت یک معضل عمده و جدی بهداشتی و تهدید کننده سلامت بوده و شیوع آن بطور هشدار دهنده‌ای در حال افزایش می‌باشد. در افراد دیابتی همچنین چاقی و افزایش وزن از موارد جدی مخل سلامتی هستند. از طرف دیگر چاقی اساساً موجب افزایش ابتلا به بیماری‌هایی چون دیابت نوع ۲، هیپرتانسیون، دیس لیپیدمی ، بیماری‌های عروق کرونر و سرطان می‌شود [۲،۱]. اگر چه تا به امروز پاتوژنز چاقی نامشخص باقی مانده است اما پاتوفیزیولوژی این بیماری به‌واسطه کشف لپتین مورد توجه بسیار می‌باشد. با توجه به بررسی های انجام یافته می توان گفت نقش لپتین وسیع تر از آن است که فقط بعنوان یک هورمون ضد چاقی مد نظر قرار گیرد چرا که بسیاری از سازوکارهای نوروآندوکرین را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۳]. لپتین هورمونی با وزن ملکولی ۱٦ کیلودالتون و ۱٦۷ اسید آمینه، دارای یک ساختمان مارپیچ مشابه سایتوکاین‌ها بوده که در تنظیم غذا خوردن وکنترل وزن بدن دخالت می کند [٤]. تولید و ترشح لپتین بطور قابل توجهی با میزان چربی بدن و اندازه بافت چربی ارتباط دارد. سطح پلاسمایی این هورمون در انسان و در جوندگان با BMI ارتباط مستقیم دارد [٥]. انسولین باعث افزایش رونویسی ژن 0B در موش‌های صحرایی سالم و دیابتی می‌شود. تزریق لپتین به موش‌های صحرایی دیابتی حساسیت گیرنده های انسولینی را بهتر می‌کند اما انسولین خون را کاهش می‌دهد [٦].

فاکتور رشد شبه انسولین نوع یک (IGF-I)، پروتیینی با وزن مولکولی ۷/٦ کیلودالتون و ۷۰ اسید آمینه می‌باشد. از نظر توالی آمینو اسیدی، با پروانسولین به میزان ٤۸٪ شباهت دارد. هورمون GH از منشأ هیپوفیز سبب تولید IGF-I در کبد می‌گردد و IGF-I اعمال مسبب رشد GH را وساطت می‌کند [۷]. لپتین نیز ترشح هورمون رشد را افزایش می دهد. با این حال IGF-I سبب کاهش رونویسی ژن لپتین می‌گردد [۸]. اگرچه این یافته ها با قرار دادن لپتین در لوپ تنظیمی هورمون رشد- فاکتور رشد انسولین نوع یک همراه می‌باشد، اما مطالعات دیگر نشان می‌دهند که فراوانی IGF-I mRNA در بافت گوسفندانی که هورمون رشد دریافت کرده بودند بطور قابل ملاحظه ای با افزایش میزان mRNA لپتین همراه بود [۱۲-۹].

سیستم IGF-I /GH در کنار لپتین، نقش مهمی را در تنظیم ساختار بدن ایفاء می کنند. اگرچه تنظیم این دو سیستم هورمونی به وسیله عوامل مختلف تحت مطالعه قرار دارد اما برهم‌کنش فیزیولوژیکی بین این دو سیستم تاکنون مبهم مانده است [٤]. در پیدایش دیابت و چاقی اختلالات هورمونی و ژنتیکی نیز دخالت عمده دارند. اختلال در ترشح لپتین یکی از این عوامل است که می‌تواند در سطح بروز، اختلال در گیرنده‌ها و یا نقص در عملکرد باشد. از طرف دیگر IGF-I به‌دلیل حضور در سیکل انسولین/ هورمون رشد در این فرایند نیز می‌تواند دخالتی داشته باشد [۱۲-۱۰]. لذا در این مطالعه موردی- شاهدی تحلیلی مقطعی با روش نمونه گیری تصادفی سعی گردید تا ارتباط بین سطوح سرمی لپتین و IGF-I در بیماران دیابتی نوع دو با نمایه توده بدن بالا و افراد سالم مورد بررسی قرار گیرد.

روش‌ها

سی وهشت بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (۲۰ مرد و ۱۸ زن با میانگین سنی ۱۱/۱۳±٤۹/۳۳ سال) مراجعه کننده به کلینیک دیابت بخش غدد بیمارستان سینا دانشگاه علوم پزشکی تبریز به طور تصادفی انتخاب گردیدند. افراد شاهد نیز شامل ٤٦ فرد سالم (۱٦ مرد و ۳۰ زن با میانگین سنی ۷/۹۹ ±٤۹/٥۲ سال) بودند. تشخیص بیماری بر اساس معیارهای سال ۱۹۹۷ ADA بود. وزن افراد با استفاده از ترازوی سکا (ساخت آلمان) با دقت ۰/٥ کیلوگرم اندازه گیری شد. قد افراد با استفاده از قدسنج نواری نصب شده روی دیوار، با حداقل ۰/۱ سانتی متر ، بدون کفش و دور کمر نیز با استفاده از متر پارچه‌ای تعیین شد. BMI از طریق تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر مربع) محاسبه شد. از این افراد که به مدت ۸ الی ۱۲ ساعت ناشتا بودند، ۱۰ cc نمونه خون وریدی گرفته شد. اندازه‌گیری میزان گلوکز خون ناشتا (FBS) از طریق روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (کیت شرکت زیست شیمی، تهران،

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-09]

ایران) انجام گرفت. روش کروماتوگرافی با کارایی بالا (HPLC) نیز برای اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c}) با استفاده از سیستم Hb gold Analyzer (Gold reagent Kit از شرکت Drew، انگلستان ، Part No 014-080) در بیماران دیابتی و افراد سالم مورد استفاده قرار گرفت. بطور خلاصه اساس این روش استفاده از کروماتوگرافی تبادل یونی با تمایل بالا در فشار پایین همراه با شستشوی گرادیانی جهت جداسازی هموگلوبین گلیکوزیله خون تام همولیز شده بود. برای اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله ۱۰ میکرولیتر خون تام EDTA دار بر روی یک میلی لیتر محلول همولیز کننده اضافه و سپس جذب نوری فراکسیون های هموگلوبین جمع آوری شده با حذف مواد زمینه ای در طول موج نوری ٤١٥ نانومتر خوانده شد.

سطح سرمی لپتین به روش الیزا از نوع ساندویچی و رقابتی (کیت شرکت IBL، ژاپن) با استفاده از لپتین انسانی نوترکیب به عنوان استاندارد و دو آنتی بادی اختصاصی ضد لپتین اندازه گیری شد. ضریب تغییرات درون سنجش و برون سنجش جهت اندازه گیری لپتین به ترتیب ۵/۱٪ و ۷/۸٪ بود. لازم به ذکر است که برای مقادیر نرمال لپتین استاندارد خاصی در دسترس نیست و در هر آزمایشی باید دامنه طبیعی لپتین تعیین گردد و نیز مقادیر طبیعی آن بر حسب سن متفاوت است. غلظت سرمی فاکتور رشد شبه انسولین نوع یک پس از استخراج به روش اسید- اتانل با استفاده از روش الیزا (کیت شرکت Biosource ، بلژیک) با ضریب تغییرات درون سنجش و برون سنجش به ترتیب ٦/١٪ و ٩/٩٪ اندازه گیری شد. اندازه گیری سطح سرمی IGFBP-3 با استفاده از شیوه الیزا با بکارگیری دو آنتی بادی اختصاصی با با میل ترکیبی بالا (High Affinity) برای دو اپی توپ مختلف (کیت شرکت Biosource ، بلژیک) انجام گرفت. ضریب تغییرات درون سنجش و برون سنجش به ترتیب ٠/٥٦٪ و ١/٩ ٪ بود. در مورد IGF-I و IGFBP-3 نیز تاکنون استاندارد طبیعی تعیین نشده است و در هر آزمایشی باید دامنه طبیعی آنها تعیین گردد و نیز مقادیر طبیعی آن بر حسب سن متفاوت است. برای سنجش سطح سرمی انسولین از روش آنزیم ایمنواسی شامل آنتی بادی‌های با میل ترکیبی بالا و اختصاصی (آنزیم کنژوگه و ثابت شده) دارای نواحی متفاوت و شاخص اپی توپی و با استفاده از سیستم بیوتین- استرپتوودین (کیت شرکت Monobind، آمریکا) استفاده شد. ضریب

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و سطوح سرمی لپتین، IGF-I، IGFBP-3 ، انسولین، FPG، HbA1c و BMI در بیماران دیابتی (گروه مورد) و افراد سالم (گروه شاهد)

متغیر	گروه شاهد(n=٤٦)	گروه مورد (n=٣٨)
سن (سال) †	٤٩/٥٢±٧/٩٩	٤٩/٣٣±١١/١٣
BMI (Kg/m^2) †	٢٩/٨٠±٣/٩١	٣١/٣٣±٣/٣٥
دور کمر (cm) †	٩٨/٢٦±١٣/٠٦	١٠٤/٠٨±٧/٦٢
لپتین (pg/ml) **	١١/٢٣±٨/٣٠	١٩/٢٥±١٣/٧٠
IGF-I (ng/ml) **	١٨٨/٨٠±٨٢/٤٥	٢٤٥/٥٠±١٠٣/٨٠
IGFBP-3 (ng/ml) †	٢٤٧٢/٥٢±١٠٨٨/٧٠	٢٧٩٥/١٣±١١٨٠/٠٥
HbA1c (درصد) **	٤/٦٣±١/٣١	٧/٦١±٢/٠٩
انسولین (μIU/ml) **	٤/٧٦±٢/٨٨	١٤/٢٤±٩/٥٦
قند خون ناشتا (mg/dl) **	٩٨/٧٤±١٣/١٠	١٤٦/٩٥±٧٤/٨٠

* مقادیر ± ، نشانگر میانگین ± انحراف معیار هستند؛ † در مقایسه میان گروه شاهد و گروه مورد، مقادیر P از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>٠/٠٥)؛ ** در مقایسه میان گروه شاهد و گروه مورد، مقادیر P از نظر آماری معنی‌دار بود (P<٠/٠٥).

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-09]

جدول ۲- مقایسه سطوح متوسط سرمی لپتین، IGF-I ، IGFBP-3 ، انسولین، FPG، HbA1c ، BMI و سن در مردان و زنان دیابتی (مورد) و سالم (شاهد)

	گروه شاهد		گروه مورد	
	زن (n=۳۰)	مرد (n=۱۶)	زن (n=۱۸)	مرد(n=۲۰)
سن (سال)	†۳۶/۸۰±۹/۶	۴۵/۴۲ ± ۱۰	†۵۲/۷۲±۱۳/۳۵	۵۱/۳۵± ۱۱/۴۰
BMI (Kg/m^2)	†۲۹/۹۲±۴/۱۱	۲۹/۵۰±۳/۴۳	†۳۱/۹۸±۲/۹۴	۳۰/۷۴±۳/۶۶
دور کمر (cm)	†۹۹/۱±۱۳/۴۰	۹۵/۹۲±۱۲/۲۰	†۱۰۴/۴۴±۷/۲۶	۱۰۳/۷۵±۸/۱۱
IGF-I (ng/ml)	†۱۸۸/۱۸±۸۶/۱۶	۱۹۰/۵۰±۷۴/۴۰	†۲۶۷/۰۴±۱۱۵/۳۷	۲۱۷/۹۵±۸۵/۹۱
IGFBP-3 (ng/ml)	†۲۴۴۷/۵۶±۱۲۰۳/۳۸	۲۵۴۳/۲۵ ±۷۰۴/۸۸	†۲۹۸۲/۳۳±۱۲۷۰/۵۶	۲۶۲۶/۶۵ ± ۱۰۹۷/۳۷
HbA1c (درصد)	†۴/۶۲±۱/۲۶	۴/۶۷±۱/۵۰	†۷/۶۷±۲/۱۴	۷/۵۵ ±۲/۱۱
لپتین (pg/ml)	**۱۲/۹۷±۸/۶	۶/۳±۴/۸۶	**۲۵/۴۲±۱۵/۷۱	۱۳/۶۸±۸/۶۹
قند خون ناشتا (mg/dl)	†۹۷/۷۴±۱۳/۸	۱۰۱/۶±۱۰/۹۰	†۱۳۴/۸۹±۵۰/۳۶	۱۵۷/۸۰±۹۱/۴۵
انسولین (µIU/ml)	†۴/۶۷±۲/۹	۵±۲/۹۳	†۱۵/۱۸±۹/۵۴	۱۳/۳۹±۹/۷۳

* مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار هستند؛ † در مقایسه میان مردان و زنان، مقادیر P از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵)؛ ** در مقایسه میان مردان و زنان، مقادیر P از نظر آماری معنی‌دار بود (P≤۰/۰۵).

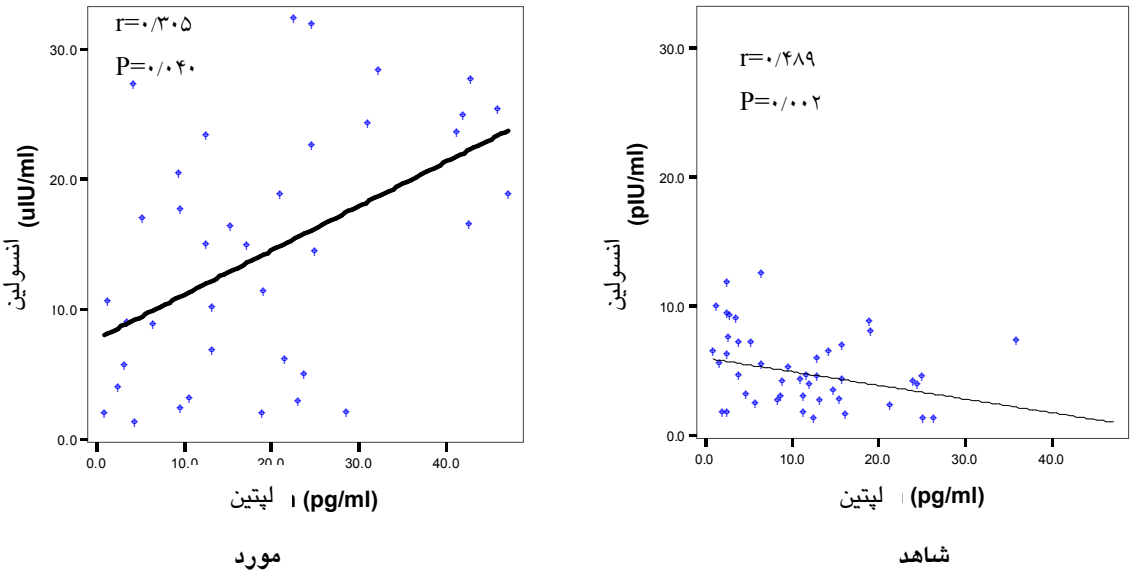
تغییرات درون سنجش و برون سنجش به ترتیب ۸٪ و ۸٪ بود. از آزمون t مزدوج جهت مقایسه میانگین های کمی بین دو گروه مورد و شاهد استفاده گردید. ضرایب همبستگی (r) با استفاده از آنالیز همبستگی پیرسون بدست آمد. اختلاف آماری به میزان p<۰/۰۵ دو دنباله معنی دار در نظر گرفته شد. تمام نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش گردید. محاسبه آماری داده‌های حاصل با استفاده از نسخه شماره ۱۱/۵ نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

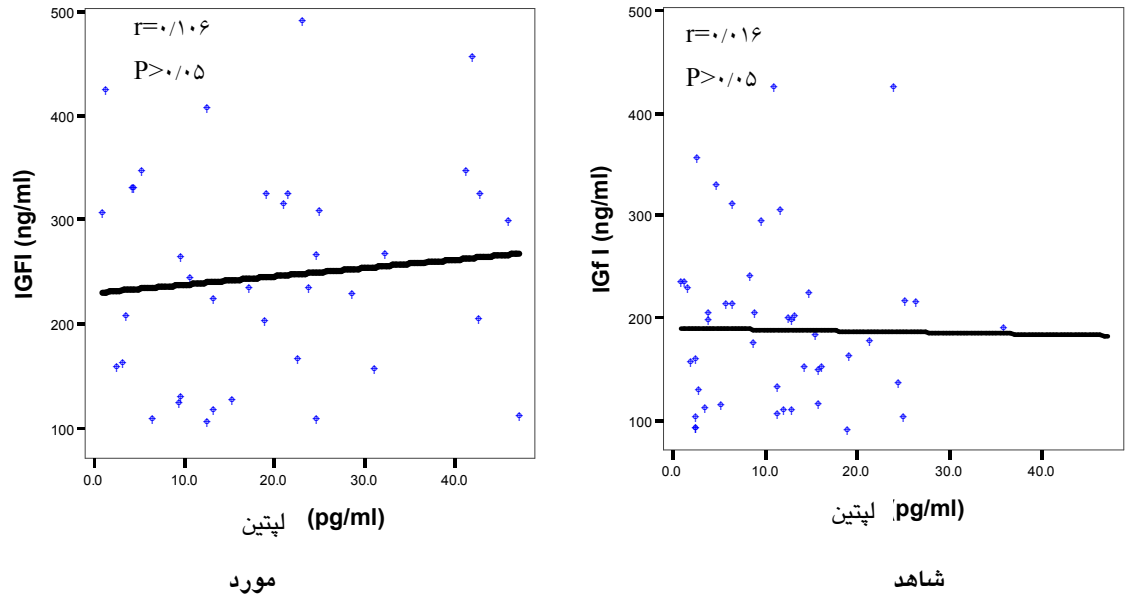
مشخصات دموگرافیک بیماران و سطوح سرمی شاخص‌های اندازه گیری شده در دو گروه بیمار و شاهد در جدول ۱ مقایسه شده‌اند. همان‌گونه که پیداست، مقایسه سن و BMI در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری نشان نمی‌دهد. طول مدت ابتلا به دیابت از ۹۵- ۱ ماه (میانگین ۷۰/۶ ماه) متغیر بود. ۱۰ نفر از افراد دیابتی برای کنترل قند خونشان از متفورمین، ٤ نفر از سولفونیل اوره و۱۰ نفر ار هر دو دارو استفاده می‌کردند و ١٤ نفر هیچ نوع دارویی مصرف نمی‌کردند. از نظر عوامل محیطی، تعداد ٦ نفر از بیماران و ٤ نفر از گروه شاهد سیگاری بودند. مقایسه سطوح متوسط سرمی لپتین، IGF-I، IGFBP-3، انسولین، گلوکز ناشتا پلاسما، HbA1c و BMI در مردان و زنان دیابتی و سالم در جدول ۲ نشان داده شده‌اند. از نتایج بدست آمده مشخص گردید که میانگین غلظت لپتین و IGF-I در بیماران بطور کاملا معنی داری بالاتر از افراد گروه شاهد بود (P <۰/۰۵). میانگین غلظت FPG ، سطح HbA_{1c}و انسولین نیز در بیماران بطور معنی داری بالاتر از افراد شاهد بود (P<۰/۰۵). اما بین میانگین غلظت تام IGFBP-3 در افراد مورد و شاهد تفاوت معنی داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵). میانگین غلظت تام لپتین در مردان (۸/۶۹ ± ۱۳/۶۸) بطور کاملا معنی داری کمتر از زنان (۱۵/۷۱ ± ۲۵/۴۲) بود (P<۰/۰۵). اما میانگین غلظت تام I IGF- در مردان (۸۵/۹۱ ±۹۵/ ۲۱۷) با میانگین غلظت تام IGF-I در زنان (۱۱۵/۳۷ ±۲۷۶/۰۴) تفاوت معنی داری نشان نداد (P>۰/۰۵). همبستگی مستقیم معنی داری نیز بین مقادیر لپتین و انسولین در افراد بیمار(r=۰/۴۹) مشاهده شد (شکل ۱) که این همبستگی در افراد سالم معکوس (r=-۰/۳۰۵) و معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). همبستگی بین

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-09]

غلظت‌های IGF-I و لپتین در بیماران معکوس (۰/۰۱۶- =r) و در افراد شاهد(r=۰/۱۰۶) مستقیم بود (شکل ۲) ولی تفاوت معنی داری در هر دو گروه مشاهده نشد (۰/۰۵ <P).



شکل ۱- پراکندگی لپتین در مقابل انسولین در گروه مورد و شاهد



شکل ۲- پراکندگی لپتین در مقابل IGF-1 در گروه مورد و شاهد

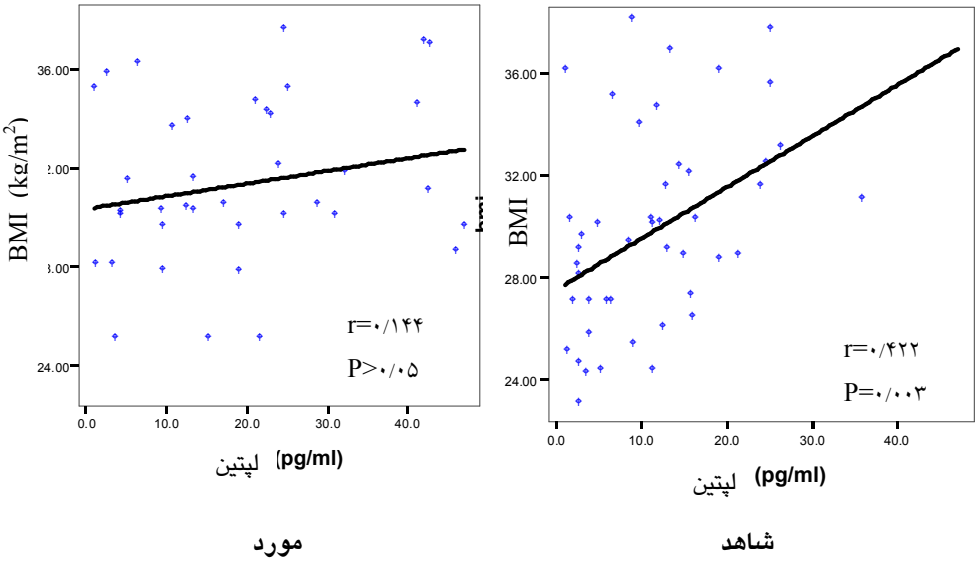
همبستگی و پراکندگی مقادیر متوسط لپتین در مقابل BMI در افراد دیابتی و سالم در شکل ۳ نشان داده شده است. یک ارتباط مستقیم و معنی دار در هر دو گروه مشاهده گردید ولی پراکندگی در افراد دیابتی بیشتر بود. بین غلظت‌های تام IGF-I افراد دیابتی با IGFBP- 3 همبستگی مستقیم معنی داری وجود داشت (P<۰/۰۵ و r=۰/۸)

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-09]

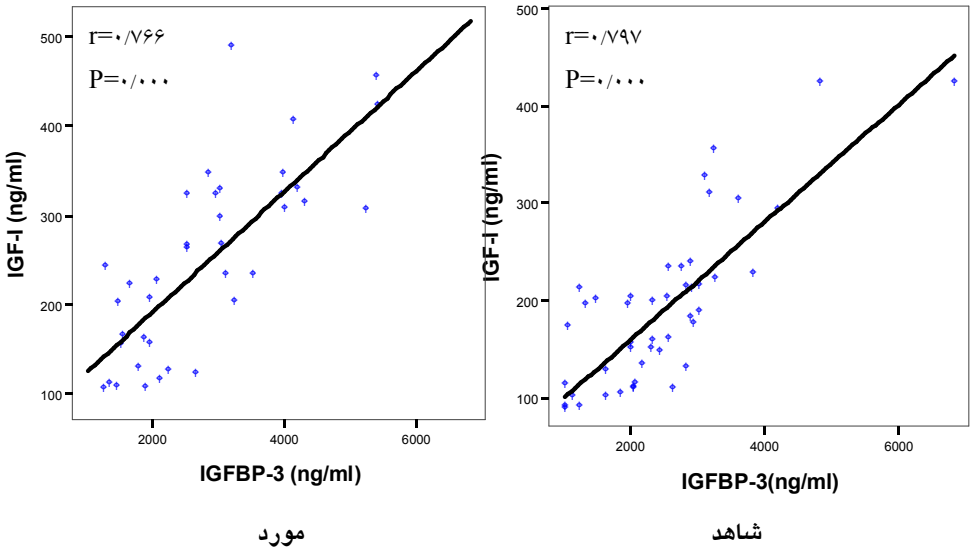
(شکل ٤). بین غلظت IGF- I و سطح HbA_{1c} در افراد بیمار همبستگی معنی داری مشاهده نشد ولی در افراد شاهد این همبستگی (r= -۰/۳۹) کاملاً معنی دار بود (P <۰/۰۵). بین BMI و FPG همبستگی مستقیم معنی‌داری در افراد بیمار مشاهده شد (P< /۰۵) (شکل ۵). بین تغییرات غلظت IGF-I و سن گرایشی به سمت همبستگی معکوس در هر دو گروه مشاهده شد (P>۰/۰۵).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین غلظت تام لپتین، IGF-I ، انسولین، HbA1c و گلوکز ناشتای پلاسما در بیماران دیابتی نوع دو به‌طور معنی داری بالاتر از افراد سالم بود در صورتی‌که تغییرات این متغیرها به استثنای لپتین بر اساس نرمالیزه شدن با جنس و نمایه توده بدن در هر دو گروه، بین زنان و مردان تفاوت قابل ملاحظه‌ای

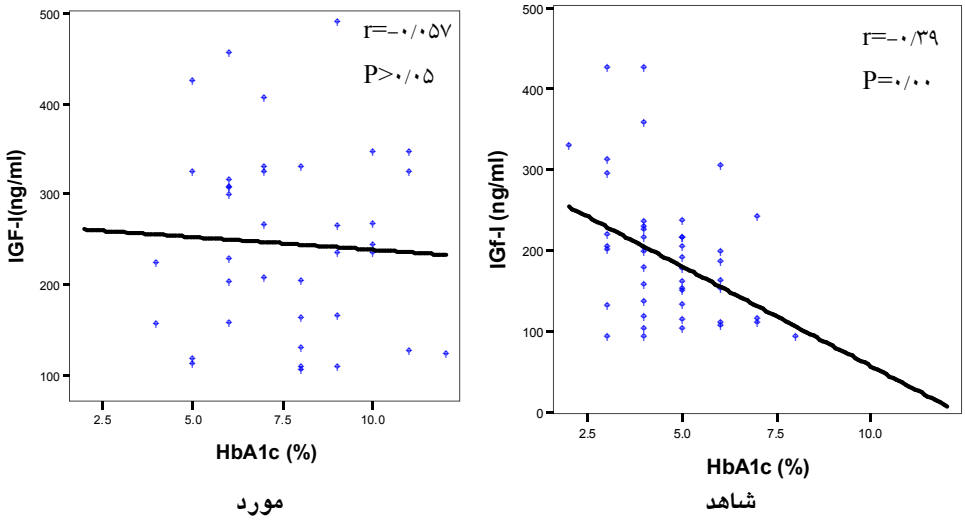


شکل ۳- پراکندگی لپتین در مقابل BMI در گروه مورد و شاهد



شکل ۴- پراکندگی IGF-1 در مقابل IGFBP-3 در گروه مورد و شاهد

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-09]



شکل ۵- پراکندگی IGF-1 در مقابل HbA1c در گروه مورد و شاهد

نسبت به هم نشان ندادند. ما مشاهده کردیم که یک همبستگی معکوس بین غلظت‌های IGF-I ولپتین در بیماران دیابتی نوع ۲ و یک ارتباط مستقیم در افراد سالم وجود دارد در صورتیکه این ارتباط ما بین غلظت‌های IGF-Iو IGFBP- 3 در هر دو گروه مثبت بود. در بیماران دیابتی نوع ۲، غلظت انسولین بالاتر از افراد سالم بود و ارتباط مثبت بین مقادیر لپتین و انسولین در افراد بیمارمشاهده شد و در افراد نرمال این ارتباط معکوس بود. همچنین بین غلظت IGF- I و سطح HbA_{1c} در افراد بیمار همبستگی مشاهده نشد ولی در افراد شاهد این همبستگی وجود داشت. بین BMI و FPG همبستگی مستقیم معنی‌داری در افراد بیمار مشاهده شد، از طرف دیگر بین تغییرات غلظتIGF-I و سن یک گرایش همبستگی معکوس در هر دو گروه مشاهده شد.

مطالعات قبلی نشانگر این مطلب است که در افراد دیابتی چاق مقادیر افزایش یافته غلظت لپتین با مقاومت انسولین در ارتباط می باشد [۱۵-۱۳]. نتایج ما نیز نشان داد که مقادیر لپتین در ارتباط با انسولین می باشد. مطالعه ای که توسط Attia N و همکاران بر روی میزان لپتین در افراد دیابتی نوع ۲ در ژاپن صورت گرفت نشان داد که سطح لپتین با شاخص‌های کلینیکی BMI، درصد چربی بدن و سطح انسولین مرتبط می باشد [۱۰]. نتایج ما نیز منطبق با این یافته است. غلظت سرمی لپتین در کودکان مبتلا به T1DM (بدون کنترل مناسب) پایین می باشد. این امر ممکن است به علت کاهش در مقدار انسولین یا افزایش لیپولیز باشد. گزارش شده است که در افراد دیابتی تحت کنترل، افزایش میزان لپتین دیده می شود که این نیز احتمال دارد به علت اثر تحریکی هیپرانسولینمی ناشی از درمان باشد [۱۶]. احتمال دارد که غلظت لپتین با عوامل خطر قلبی عروقی که در سندرم مقاومت به انسولین دیده می شود ارتباط داشته باشد که این مسئله تا حدودی با توجه به رابطه BMI و GDR[1] قابل توجیه است. اما در مردان دیابتی نوع ۲ میزان لپتین بالاتری دیده می‌شود. به عبارتی لپتین با میزان حساسیت به انسولین ارتباط معکوس دارد [۱۷، ۱۸]. تعداد اندکی مقالات علمی چاپ شده درباره غلظت سرمی لپتین در بیماران دیابتی نوع ۲ وجود دارد و حتی مطالعاتی که در رابطه با دیابت نوع ۱ و سطح سرمی IGF- I و IGFBP و لپتین انجام گرفته، نشان می‌دهند که هیچگونه تفاوت معنی داری بین IGF-I در افراد دیابتی و افراد سالم وجود ندارد، در صورتی‌که در مطالعه ما نتایج به‌دست آمده نشان داد که میانگین سطح سرمی IGF-I و لپتین متفاوت بوده و این اختلاف از نظر آماری کاملاً قابل توجه است و این مسأله با تغییرات ترکیب و محتوی چربی بدن در بیماران دیابتی نوع ۲ قابل تفسیر می باشد. در

[1] Glucose disposal rate

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-09]

بررسی UKPD نیز میزان لپتین بعد از اصلاح نمایه توده بدن با انسولین در ارتباط بود. همچنین گزارش گردید که هر دو سطح سرمی لپتین و انسولین در بیماران دیابتی تحت درمان با انسولین و سولفونیل اوره نیز افزایش می یابد. بطور کلی، این نکته مورد پذیرش قرار گرفته است که غلظت سرمی لپتین بطور مثبت با چاقی و هیپر انسولینمی در ارتباط می باشد [۱۹].

اخیرا گزارش‌ها نشان داده اند که رابطه‌ای بین لپتین سرم و سیستم IGF-I در اشخاص لاغر وجود دارد. مقادیر بالایی از IGF-I تام به IGFBP-3 موجود در گردش خون اتصال می یابد که غلظت آن نسبتاً در طی شب و روز پایدار می‌باشد و تصور می‌شود که اکثر اثرات آنابولیک هورمون رشد از طریق IGF-I اعمال می گردد و فرم آزاد IGF-I است که شاید اثرات فیزیولوژیکی و کلینیکی را ایجاد می‌نماید و نشان داده شده است که IGF-I با شاخص‌های آنتروپومتریک و متغیرهای ترکیب بدن ارتباط دارد [۲۲-۲۰]. نتایج مطالعه حاضر در افراد دیابتی نوع ۲ و افراد سالم بر روی ارتباط IGF-I و لپتین موید این مطلب است که سن، آنتروپومتری، تغییرات ترکیب بدن، انسولین و همچنین IGFBP-3 در تنظیم ترشح لپتین نقش دارند.

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به دیابت کنترل نشده نوع ۱،مقادیر IGF-I پایین‌تر از حد طبیعی بوده و مقادیر IGF-I آنها در اثر درمان مناسب با انسولین به حد طبیعی بر می‌گردد. علاوه بر این در بیماران مبتلا به مقاومت شدید نسبت به انسولین مقادیر IGF-I پایین‌تر است [۲۳]. در مطالعه ما نیز مشاهده شد که سطوح IGF-I افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ از حد طبیعی بالاتر بود. تحقیق DILLS DG و همکاران همبستگی معکوس معنی‌داری بین مقادیر HbA_{1C} و IGF-I را نشان داد [۱۱]. در مطالعه ما نیز وجود همبستگی معکوسی بین مقادیر HbA_{1C} و IGF-I مشاهده گردید، ولی رابطه‌ای بین مقادیرFPG و IGF-I به دست نیامد. این پرسش پیش می‌آید که آیا عواملی از قبیل طول مدت ابتلا به بیماری دیابت، سن و جنس می‌تواند بر غلظت IGF-I مؤثر باشد یا خیر؟ در این مطالعه، ما تأثیر طول مدت ابتلا به دیابت را بر غلظت IGF-I مورد بررسی قرار دادیم ولی همبستگی معنی‌داری بین این دو متغیر به دست نیامد. برای بررسی همبستگی میان عوامل سن و جنس و غلظت IGF-I باید این نکته را مد نظر قرار داد که هورمون رشد (GH) عمده ترین عامل تعیین کننده غلظت IGF-I در پلاسما است و غلظت GH بسته به سن و جنس متغیر است. در کودکان مبتلا به کمبود هورمون رشد معمولا غلظت IGF-I نیز پایین است [۲٤]. در تحقیق Dills DG و همکاران او که روی افراد مبتلا به دیابت نوع۱ با میانگین سنی حدود ۸ سال انجام گرفت، میانگین سطوح IGF-I در دختران بالاتر از پسران بود [۲۵]، در حالی‌که در مطالعه ما افراد تحت بررسی مرحله بلوغ را پشت سرگذاشته بودند و میانگین سطوح IGF-I همبستگی معنی‌داری با جنسیت نشان نداد. نتایج این مطالعه نشان داد که احتمالاً پس از کامل شدن مرحله بلوغ، غلظت IGF-I تابع جنسیت نخواهد بود. از آنجا که غلظت GH به صورت وابسته به سن تغییر می‌کند، سن می‌تواند یک عامل مهم تعیین کننده غلظت IGF-I باشد.غلظت IGF-I در زمان تولد خیلی پایین و در حدود ٦۰-۲۰ نانوگرم در هر میلی لیتر است. حال آن که در زمان بلوغ غلظت آن به حد ۱۱۰۰-٦۰۰ نانو گرم در هر میلی لیتر افزایش می یابد. در دهه دوم زندگی، غلظت IGF-I به سرعت پایین می‌آید به طوری که درسن ۲۰ سالگی به حدود ۳۵۰ نانوگرم در هر میلی لیتر می رسد و سپس در طی هر دهه به تدریج به کاهش خود ادامه می‌دهد [۲٦]. در مطالعه ما نیز غلظت IGF-I یک گرایش همبستگی معکوس با سن نشان داد که چون اکثر جمعیت آماری مورد مطالعه در سنین بالای ۲۳سال بودند، این رابطه مشابه با نتایج مطالعات قبلی بود [۱۵]. Ekman و همکاران همبستگی بین غلظت سرمی IGF-I و هموگلوبین گلیکوزیله را در بیماران دیابتی نوع ۱ را با محدوده سنی ۲۰-٦۰ سال بررسی نمودند [۲۷]. آنها مشاهده کردند که میانگین غلظت سرمی IGF-I در بیماران کمتر از گروه شاهد بود در صورتی‌که در مطالعه ما این تفاوت بر عکس و غلظت IGF-I در بیماران دیابتی نوع ۲ بالاتر از افراد سالم بوده و کاملا معنی دار می باشد.

پروتیین IGFBP-3 پروتئین اصلی حامل IGF-I در جریان خون است که به عنوان محل ذخیره برای IGF-I نیز عمل می کند [۷،٦]. بنابراین غلظت سرمی تام این پروتیین را نیز

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-09]

مورد بررسی قرار دادیم که بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری بدست نیامد. پایین بودن میانگین غلظت تام IGF-I در گروه مورد نسبت به گروه شاهد را نمی‌توان به کاهش غلظت تام پروتیین IGFBP-3 نسبت داد. در مطالعه Ekman و همکاران، بررسی پروتیین IGFBP-3 صورت نگرفت که این مساله یک وجه تمایز تحقیق ما با آن مطالعه است. البته یکی از محدودیت های مطالعه ما تعداد کم نمونه بود که باید مد نظر قرار گیرد. در مطالعه ما بین مقادیر HbA_{1C} و IGF-I همبستگی معنی داری ملاحظه گردید.

مطالعات نشان داده اند که افزایش سن با تغییرات ترکیب بدن در ارتباط می باشد. مشخص شده است که کاهش هورمون رشد با افزایش چربی بدن همراه می باشد [۲٤]. اما پرسش این است که آیا بافت چربی در تنظیم هورمون رشد شرکت می‌کند؟ هورمون رشد تنظیم کننده عمده-IGF I تام و IGFBP-3 می باشد به‌علاوه انسولین و انرژی تغذیه‌ای شاید به‌طور مستقیم سطح سرمی IGF-I و IGFBP-3 را تنظیم کنند. در این مطالعه مشخص گردید که غلظت IGF-I به‌طور قابل توجهی با افزایش سن کاهش پیدا کرده اما غلظت لپتین با افزایش سن در هر دو جنس افزایش می یابد [۲٤]. بنابراین انواع عوامل مخدوش کننده مرتبط با سن نظیر تغییرات در ترشح هورمون‌ها یا متابولیسم آنها، کوموربیدیتی، سوء تغذیه، تغییرات وزن بدن و ترکیب بدن و استفاده از داروهای معین می‌تواند هر دو محور هورمونی لپتین و GH/IGF-I را تحت تاثیر قرار دهند.

سپاسگزاری

هزینه این طرح پژوهشی با شماره غ/۲۲۲ از طرف مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران تأمین گردیده است. نویسندگان مراتب تشکر خود را از همکاران محترم مرکز تحقیقات غدد و همچنین همکاری بخش غدد و متابولیسم بیمارستان سینا و آزمایشگاه رادیوفارماسی مرکز تحقیقات کاربردی علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز در زمان اجرای طرح ابراز می دارند.

مآخذ

1. Survey of obesity by World Health organization. http://www.bbc.co.uk/persian/science/story/2004/05/040519_si_hoobesity.shtml.
2. Obesity. http://www.irdrug.com/thin %20 and %20 fat.htm. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease – A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671–680.
3. Houseknecht KL, Baile A, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci* 1998; 76: 1405 - 1420.
4. Evans BA, Agar L, Summers R. The role of sympathetic nervous system in the regulation of leptin synthesis in C57BL/6 mice. *FEBS letters* 1999; 444: 149-154.
5. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377: 527-529.
6. Clemmons DR and Underwood LE . Clinical review 59: Uses of human insulin-like growth factor-I in clinical conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 4- 6.
7. Muaku SM, Beauloye V, Thissen JP, .Effects of maternal protein malnutrition on fetal growth, plasma insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, and liver insulin-like growth factor gene expression in the rat. *Pediatr Res* 1995; 37: 334 – 342.
8. Giannella-Neto D, Kamyar A, Sharifi B, Pirola JC, Kupfer J, Rosenfeld RG, Forrester SJ and Fagin AJ. Platelet-derived growth factor isoforms decrease insulin-like growth factor I gene expression in rat vascular smooth muscle cells and selectively stimulate the biosynthesis of insulin-like growth factor binding protein 4. *Circ Res* 1992; 71: 646 - 656.
9. Attia N, Caprio S, Jones TW, Heptulla R, Holcombe J, Silver D, Sherwin RS, Tamborlane WV, Changes in free insulin-like growth factor-1 and leptin concentrations during acute metabolic decompensation in insulin withdrawn patients with type 1

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-09]

diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2324-8.
10. Passaro A, Calzoni F, Zamboni PF, Manservigi D, Alberti L, Dalla Nora E, Fellin R, Solini A. Role of diabetes in influencing leptin concentration in elderly overweight patients. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 173-9.
11. Yu H, Mistry J, Nicar MJ, Khosravi MJ, Diamandis A, Insulin-like growth factors (IGF-I, free IGF-I and IGF-II) and insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-6, and ALS) in blood circulation. *J Clin Lab Anal* 1999; 13:166-72.
12. Donahue RP, Prineas RJ, Donahue RD, Zimmet P, Bean JA, De Courten M, Collier G, Goldberg RB, Skyler JS, Schneiderman N. Is fasting leptin associated with insulin resistance among nondiabetic individuals? The Miami Community Health Study. *Diabetes Care* 1999; 22:1092-6.
13. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, Garvey WT. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1293-300.
14. Carantoni M, Abbasi F, Warmerdam F, Klebanov M, Wang PW, Chen YD, Azhar S, Reaven GM. Relationship between insulin resistance and partially oxidized LDL particles in healthy, nondiabetic volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 762-7.
15. Amiel SA, Sherwin RS, Hintz RL, Gertner JM. Effect of diabetes and its control on insulin-like growth factors in the young subject with type I diabetes. *Diabetes* 1984; 33: 1175-9.
16. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Relationship of leptin level with metabolic disorders and hypertension in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications* 2001;15: 57-62.
17. Zarghami N, Eshtiaghi R, Khosrowbeigi A, Dayer D, Hallaj J. Study of Correlation between serum total IGF-I and Glycosilated hemoglubin in type 1 diabetes. *Iranian J Diabetes Lipid Disorder* 2003; 3: 23-30.
18. Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M, Maekawa K, Hiura Y, Tanaka S, Kawagishi T, Okuno Y, Morii H. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 676-9.
19. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 654-7.
20. Fischer S, Hanefeld M, Haffner SM, Fusch C, Schwanebeck U, Kohler C, Fucker K, Julius U. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. *Acta Diabetol* 2002; 39: 105-10.
21. Ceddia RB, William WN Jr, Curi R. The response of skeletal muscle to leptin. *Front Biosci* 2001; 1: D90-7.
22. Muller AF, Janssen JA, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hofland L, van der Lely AJ. Effects of fasting and pegvisomant on the GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 stimulated growth hormone secretion. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2001; 55: 461-7.
23. Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Navarro MA, Casamitjana R, Soler J. Interactions between serum leptin, the insulin-like growth factor-I system, and sex, age, anthropometric and body composition variables in a healthy population randomly selected. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2003; 58: 213-9.
24. Rudman D, Kutner HM, Rogers MC, Lubin FM, Fleming AG, and Bain PR. Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *J Clin Invest* 1981; 67: 1361–1369.
25. Nunez SB, Municchi G, Barnes KM, Rose SR .Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1927-32.
26. Ekman B, Nystrom F, Arnqvist HJ. Circulating IGF-I concentrations are low and not correlated to glycaemic control in adults with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 505-10.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-09]