جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجلهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
شمارهٔ ۶۳ (پاییز۱۳۸۳)، صفحات ۹۴-۸۷

بررسی اثر انسولین روی سطح پلاسمایی لپتین در موشهای صحرایی نر مبتلا به دیابت

دکتر مصطفی محمدی نقده: دانشیار بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی تبریز: نویسنده رابط
هادی ابراهیمی: مربی بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی تبریز
فرشاد همایونی مقدم: دانشجوی دکترای فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دریافت: ۸۱/۱۲/۱۹، **بازنگری**: ۸۲/۸/۲۴ ، **پذیرش**: ۸۳/۴/۱۰

چکیده

زمینه و اهداف: لپتین هورمون پپتیدی مترشحه از بافت چربی است. این هورمون به صورت عامل سیری بر روی هیپوتالاموس اثر می کند و سلسله اعصاب مرکزی را از حجم ذخایر چربی بدن مطلع می سازد. انسولین و لپتین نقش مهمی در کنترل وزن بدن دارند. در این مطالعه اثر انسولین روی سطح پلاسمایی لپتین بررسی شده است.

روش بررسی: پانزده موش نر نژاد «اسپراگ دولی» پس از تزریق داخل صفاقی ۵۰/kg استرپتوزوتوسین(STZ) به میزان۵۰mg/kg دچار بیماری دیابت شدند.سپس این موشها به سه گروه پنج تایی تقسیم شدند: الف- گروه درمان نشده با انسولین،ب- گروه درمان شده با انسولین با دوز ۱۰u/kg/day، ج- گروه درمان شده با انسولین با دوز ۲۰u/kg/day. یک نمونه خون قبل از تزریق استرپتوزوتوسین و سه نمونه خون بعد از آن به طور یک روز در میان، از گوشه چشم موشها گرفته شد.

یافته ها: تجزیه و تحلیل یافته ها نشان داد که ۱) در نمونه های قبل از تزریق استرپتوزوتوسین بین گروهها، درمیانگین سطوح لپتین، انسولین و گلوکز پلاسما اختلاف معنی داری وجود نداشت، ۲) در نمونه های بعد از تزریق استرپتوزوتوسین در موشهای دیابتیک درمان نشده در مقایسه با موشهای درمان شده، لپتین و انسولین پلاسما به طور معنی داری($p<0/05$) پایین تر ولی گلوکز بالاتر بود($p<0/05$)، ۳) انسولین درمانی از لحاظ زمانی در مدتی کمتر از دو ساعت باعث تحریک ترشح لپتین در موشهای دیابتیک شد، ٤) سطح لپتین پلاسما در موشهای درمان شده با انسولین با دوز۲۰u/kg/day به طور معنی داری بالاتراز موشهای درمان شده با انسولین با دوز۱۰ u/kg/day بود، در حالی که گلوکز به طور معنی داری پایین تر بود($p<0/05$).

نتیجه گیری: براساس این مطالعه انسولین به عنوان یکی از عوامل ضروری مطرح می شود. این ماده با انتقال گلوکز به داخل سلولهای چربی نقش سیگنال داخل سلولی را ایفا می‌کند و موجب تحریک ترشح لپتین از سلولهای چربی موشهای دیابتیک می‌شود. همچنین مدت زمان لازم برای شروع اثر تحریکی انسولین روی ترشح لپتین در موشهای دیابتیک کمتر از دو ساعت بود.

کلید واژه ها: لپتین، انسولین، گلوکز، موشهای دیابتیک

مقدمه

فیزیولوژیست ها از مدتها قبل احتمال وجود پیام محیطی را که سلسله اعصاب مرکزی را از وضعیت ذخایر انرژی بدن موجود زنده خصوصاً تودهٔ بافت چربی آن آگاه می‌سازد مطرح کرده بودند. اولین احتمالات دربارهٔ وجود چنین هورمون یا سیگنالی در ۱۹۵۳ مطرح شد و تحقیقات بعدی کولمان احتمال صحت این فرضیه را قوت بخشید (۱) تا این که در ۱۹۹٤ ژانگ و همکارانش ژن چاقی ob را ابتدا در موش و بعد در انسان کلون کردند. مدت کوتاهی نگذشته بود که پروتئین تولید شده توسط این ژن مشخص و روشی برای سنجش آن در پلاسما ابداع شد. محصول ژن ob لپتین نامگذاری شد که از کلمهٔ یونانی leptos به معنای لاغر گرفته شده است. جایگاه این ژن در انسان روی کروموزوم ۷ و دارای سه اگزون و دو اینترون است (۲).

لپتین به صورت یک پپتید ۱٦۷ اسید آمینه ای سنتز می‌شود که پس از حذف توالی ۲۱ اسید آمینه ای از انتهای آمینوی آن در میکروزوم ها به صورت هورمون ۱٤٦ اسید آمینه ای ترشح می‌شود(۳و٤). لپتین عمدتاً توسط سلولهای بافت چربی سنتز می‌شود و سطح پلاسمایی آن در انسان و حیوانات ارتباط قوی با نایمه تودهٔ بدن و تودهٔ چربی بدن دارد(۵).

گیرنده های رسپتورهای لپتین در شبکهٔ کوروید و هیپوتالاموس مشخص و کلون شده‌اند، یعنی همان ناحیه‌ای که به عنوان تنظیم کنندهٔ اشتها و وزن بدن شناخته شده است (٦). از مدارکی که تاکنون به دست آمده چنین بر می آید که لپتین در مغز با اغلب نوروپپتیدهایی که به عنوان عوامل دخیل در تنظیم تعادل انرژی شناخته شده‌اند تعامل دارد. نوروپپتید Y عامل افزایندهٔ اشتها شناخته شده است و لپتین ترشح آن را مهار می‌کند. همچنین لپتین بیان ژن(CRH) را در هستهٔ پاراونتریکولار هیپوتالاموس افزایش می‌دهد که CRH در این منطقه اثر کاهندهٔ اشتها دارد (۷). وجود گیرنده های لپتین در بافت چربی احتمال دخالت لپتین در تنظیم لیپولیز را مطرح می‌کند. مطالعات اولیه نشان داده‌اند که لپتین به صورت اتوکرین- پاراکرین در محیط های in vivo و in vitro موجب افزایش لیپولیز می‌شود (۸). چون لپتین موجب افزایش فعالیت سمپاتیک محیطی می‌شود گروهی از محققین عقیده داشتند که افزایش لپتین پلاسما از طریق تحریک هیپوتالاموس موجب افزایش فعالیت دستگاه

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

عصبی سمپاتیک محیطی و در نتیجه لیپولیز می‌شود (۹). پس احتمالاً لپتین از دو طریق در متابولیسم بافت چربی شرکت می‌کند: افزایش لیپولیز و کاهش لیپوژنز. با وجود این، مکانیسمی که از طریق آن لپتین باعث افزایش لیپولیز می‌شود هنوز به طور کامل مشخص نشده است.

مدارک بسیاری که از مطالعات in vitro روی بافت چربی انسان و موش به دست آمده اند حکایت از این دارند که انسولین بیان mRNA لپتین و ترشح آن از بافت چربی را تحریک می‌کند (۱۰). مطالعات انجام شده روی جوندگان نشان می‌دهد که انسولین موجب افزایش mRNA لپتین در بافت چربی می‌شود و سطح لپتین پلاسما را افزایش می‌دهد (۱۱). سطح لپتین موشهایی که به واسطه تزریق استرپتوزوسین دچار دیابت شده‌اند عمدتاً کم می شود ولی پس از انسولین درمانی دوباره افزایش می‌یابد (۱۲). در عین حال، اثر افزایش دهندهٔ انسولین بر روی ترشح لپتین در بعضی مطالعات به صراحت تأیید نشده است (۱۳). از طرف دیگر، اگر چه در بعضی از تحقیقات اثر تحریکی انسولین بر ترشح لپتین تأیید شده است، در همین مطالعات نیز در مورد مدت زمانی که طول می کشد تا انسولین اثرش را برروی بافت چربی اعمال کند و باعث افزایش ترشح لپتین شود اختلاف نظر وجود دارد. بعضی از محققین ذکر کرده اند که اثر تحریکی انسولین بر ترشح لپتین اتفاق می‌افتد در حالی که برخی دیگر معتقدند که برای بروز آن ساعت ها تا روزها وقت لازم است (۱٤). طبق مطالعاتی که بر روی انسان انجام یافته است، اثر تحریکی انسولین بر ترشح لپتین در افراد دیابتیک در طولانی مدت اتفاق می‌افتد (۱۵و۱٦).

مواد و روش ها

حیوانات مورد آزمایش موش نر ازنوع آلبینو نژاد «اسپراگ داولی» با وزن ۲۷۰-۳٦۰ گرم و سن ۸ ماه بودند. این حیوانات از لانه حیوانات دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه و در مرکز نگهداری حیوانات در مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت شرایط کنترل شده از نظر دما و شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند. تغذیهٔ حیوانات از غذای آماده که تفالهٔ غلات بود به همراه مقدار کافی آب انجام می گرفت. حیوانات در گروههای ۵ تایی در قفس نگهداری می‌شدند. مدت مطالعه بر روی موشها ۷ روز بود. کل کارهای انجام شده روی موشها طبق *جدول* زمانی زیر (*جدول* ۱) صورت گرفت.

حیوانات به سه گروه ۵ تایی تقسیم شدند: ۱- گروه دیابتیک درمان نشده، ۲- گروه دیابتیک درمان شده با انسولین با دوز ۱۰ واحد به ازای هر کیلو وزن بدن به صورت تزریق زیرجلدی و ۳- گروه دیابتیک درمان شده با انسولین با دوز ۲۰ واحد به ازای هر کیلو وزن بدن به صورت تزریق زیر جلدی.

در روز نخست موشها توزین شدند سپس یک سی سی خون به عنوان نمونهٔ اولیه از آنها گرفته شد و بعد با تزریق استرپتوزوتوسین دیابت در آنها ایجاد(۱٦) و بقیهٔ مراحل طبق *جدول۱* انجام شد. جهت خونگیری طبق روش استون (۱۹۵٤)، خون وریدی از سینوس اوربیتال گوشهٔ داخلی چشم به وسیلهٔ لولهٔ هماتوکریت جمع آوری شد. پلاسمای نمونه‌ها در دستگاه سانتریفوژ با دور ۳۵۰۰ در دقیقه به مدت ۵ دقیقه جدا و تا روز اندازه‌گیری از نظر لپتین، انسولین و گلوکز در دمای ۲۰- درجهٔ سانتیگراد نگهداری شد.

روش ایجاد دیابت

در این مطالعه با استفاده از داروی استرپتوزوتوسین ساخت شرکت زیگما[1] به صورت تک دوز ۵۰mg/kg تزریق داخل صفاتی[2] دیابت ایجاد شد. طبق این روش ٤۸ ساعت بعد از تزریق، دیابت در موشها ایجاد می‌شود.

جهت تشخیص دیابت، پس از ایجاد جراحت کوچک توسط لانست در دم حیوانات یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و سپس توسط دستگاه گلوکومتر (Boehringer Mannheim, Indianapolis, INC) نوار خوانده شد در تمام موشها قندخون بالای ۳۵۰ mg/dl مشخص شد که حاکی از دیابتیک شدن آنها بود.

داروها

در این مطالعه از دو داروی استرپتوزوتوسین و انسولین استفاده شد.چنانچه ویال ترکیبی این دارو را در ۹/۵ میلی‌لیتر محلول نرمال سالین یا دکستروز واتر حل کنیم محلول دارای pH معادل ٤/۵-۳/۵ و رنگ زرد شفاف به دست می آید، به طوری که تا ۱۲ ساعت پس از حل کردن قابل استفاده است. در صورت فاسد شدن رنگ آن به زرد کدر یا قهوه ای تغییر می‌یابد. نوع پودر خالص این دارو قابل حل در آب یا محلول نرمال سالین است اما به سرعت از لحاظ شیمیایی تغییر ماهیت می‌دهد. بنابراین جهت افزایش پایداری دارو می توان به آن بافر سیترات اضافه کرد تا pH محلول به حدود ٤/۵-۳/۵ برسد. انسولین استفاده شده در این مطالعه از نوع NPH انسانی و ساخت داروسازی لرستان بود.

جدول ۱ : مراحل عملی انجام یافته روی حیوانات به تفکیک روز و ساعت.

روز روند آزمایش ها	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم
توزین ساعت ۹ صبح	+	+	+	+	+	+	+
تزریق انسولین به گروههای ۲ و ۳ ساعت ۱۰ صبح			+	+	+	+	+
خونگیری ساعت ۱۲ ظهر	+		+		+		+
تزریق استرپتوزوتوسین ساعت ۱ بعد از ظهر	+						

1. Sigma
2. intrapritoneal

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

روشهای بیوشیمیایی

در این مطالعه غلظت‌های پلاسمایی لپتین، انسولین و گلوکز سنجش شد. سطوح لپتین به روش الایزا (ELISA) با استفاده از کیت آزمایشگاهی سنجش لپتین موش ساخت شرکت IBL ژاپن با حساسیت ۵۶/۳ pg/ml سنجش شد. غلظت انسولین به روش الایزا و با استفاده از کیت آزمایشگاهی سنجش انسولین رت ساخت شرکت DRG آلمان با حساسیت ۰/۰۷ µg/l اندازه‌گیری شد. غلظت پلاسمایی گلوکز به روش آنزیماتیک و با استفاه از کیت آزمایشگاهی ساخت شرکت Man اندازه گیری شد.

روشهای تجزیه و تحلیل آماری

بررسی آماری داده ها به دو روش داخل ـ گروهی و بین گروهی با استفاده نرم افزار SPSS ویرایش دهم انجام شد. در بررسی‌های داخل ـ گروهی، میانگین‌های به دست آمده برای لپتین، انسولین، گلوکز و وزن بدن قبل از مداخله با میانگین‌های به دست آمده بعد از مداخله در هر سه گروه به طور مجزا توسط آزمون t برای نمونه‌های جور شده[1] مقایسه شدند. روش بررسی‌های بین گروهی میانگین‌های به دست آمده قبل و بعد از مداخله در هر سه گروه، نظیر به نظیر، از لحاظ زمانی دو به دو بین گروههای یک و دو، یک و سه، دو و سه به وسیلهٔ آزمون t برای نمونه‌های مستقل[2] مقایسه شدند. کل ارقام بیان شده در این مطالعه به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین[3] است. تفاوت بین میانگین‌ها در سطح ($p < ۰/۰۵$) از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

بررسی تغییرات لپتین، انسولین و گلوکز در گروه اول

در گروه اول (موش دیابتیک درمان نشده با انسولین) سطح لپتین پلاسما قبل از ایجاد دیابت ۰/۲۶ ng/ml ± ۴/۰۷ در میلی‌لیتر بود. در نمونهٔ تهیه شده در روز دوم پس از تزریق استرپتوزوتوسین، یعنی روز پیدایش دیابت در موشها، لپتین پلاسما به ۰/۱۱ ng/ml ± ۰/۵۷ کاهش یافت. کاهش این مقدار در مقایسه با میزان پایهٔ قبل از پیدایش دیابت معنی‌دار بود ($p<۰/۰۰۰۱$). در نمونه‌های تهیه شده در روزهای چهارم و ششم پس از تزریق استرپتوزوتوسین سطح لپتین همچنان پایین باقی ماند که به ترتیب ۰/۱۲ng/ml ± ۰/۵۷ و ۰/۱۳ng/ml ± ۰/۴۸ بود که اختلاف معنی‌داری را با میزان پایهٔ قبل از دیابت نشان می دهد ($p<۰/۰۰۰۱$ و $p<۰/۰۰۰۲$) (*نمودار۱ – الف*). غلظت انسولین پلاسما در نمونهٔ اولیه قبل از ایجاد دیابت ۰/۱۱ ng/ml ± ۰/۷۹ بود و در نمونه‌های گرفته شده در روزهای دوم و چهارم و ششم بعد از تزریق استرپتوزوتوسین به ترتیب به ۰/۰۶ ng/ml ± ۰/۱۲۲، ۰/۰۷ ± ۰/۱۲۸ و ۰/۰۶ ± ۰/۱۲۲ کاهش یافت ($p<۰/۰۰۵$ $p<۰/۰۰۵$ و $p<۰/۰۰۳$) (*نمودار۱ – ب*). غلظت گلوکزپلاسما درنمونهٔ اولیه ۵/۶۶mg/dl ± ۹۷/۴۰ بود و در نمونه‌های روزهای دوم و چهارم و ششم بعد از تزریق استرپتوزوتوسین به‌ترتیب به ۹/۴۱mg/dl ± ۴۱۹/۲۰ و ۷/۷۰ ± ۴۲۰/۲۰ و ۱۰/۲۱ ± ۴۱۴/۴ افزایش یافت ($p < ۰/۰۰۰۱$) (*نمودار۱ – ج*).

بررسی تغییرات لپتین، انسولین و گلوکز پلاسما در گروه دوم

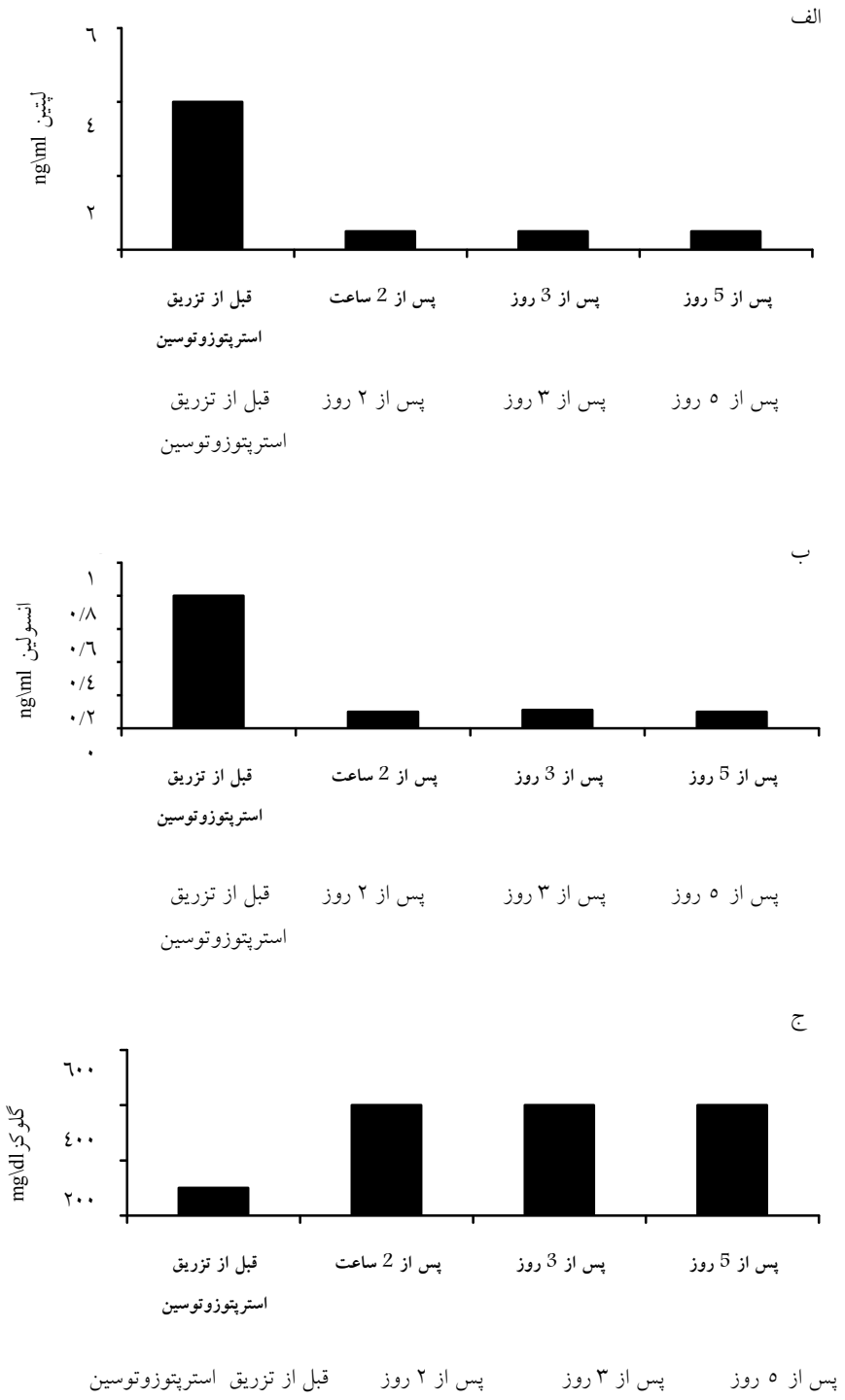
در گروه دوم (موش دیابتیک درمان شده با ۱۰ واحد انسولین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر روز) سطح لپتین پلاسما قبل از ایجاد دیابت ۰/۴۵ ng/ml ± ۳/۹۴ بود و در نمونهٔ ۲ ساعت پس از انسولین درمانی در روز اول درمان به ۰/۴۵ ng/ml ± ۷/۰۵، در نمونهٔ روز سوم درمان به ۰/۵۴ ng/ml ± ۶/۷۰ و در نمونهٔ گرفته شده در پنجمین روز درمان به ۰/۲۲ ng/ml ± ۷/۵۰ افزایش یافت که در هر سه مورد در مقایسه با نمونهٔ قبل از ایجاد دیابت افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p<۰/۰۱۹$ $p<۰/۰۰۲$ و $p<۰/۰۰۲$) (*نمودار۲ – الف*). سطح انسولین پلاسما قبل از ایجاد دیابت ۰/۱۵ ng/ml ± ۰/۶۴ بود و در نمونه‌های پس از انسولین درمانی، چنان که انتظار می رفت، افزایش معنی‌داری حاصل شد، به طوری که دو ساعت پس از درمان به ۰/۶۸ ng/ml ± ۴/۹۸، درسومین روز درمان به ۰/۶۴ ng/ml ± ۶/۷۴ و پنجمین روز درمان به ۰/۴ ng/ml ± ۷/۰۵ افزایش یافت ($p<۰/۰۰۰۱$ $p<۰/۰۰۳$ و $p<۰/۰۰۰۱$) (*نمودار۲ – ب*). سطح گلوکز پلاسما قبل از ایجاد دیابت ۱۰/۷۹ mg/dl ± ۹۸/۸۰ و در نمونه‌های پس از انسولین درمانی به ترتیب ۱۸/۱۷mg/dl ± ۱۰۳/۸۰، ۶/۹۷ ± ۸۵/۲۰ و ۸/۱۳ ± ۸۶/۸۰ بود که با نمونهٔ قبل از درمان اختلاف معنی‌داری نداشت (*نمودار ۲ – ج*).

بررسی تغییرات لپتین، انسولین و گلوکز پلاسما در گروه سوم

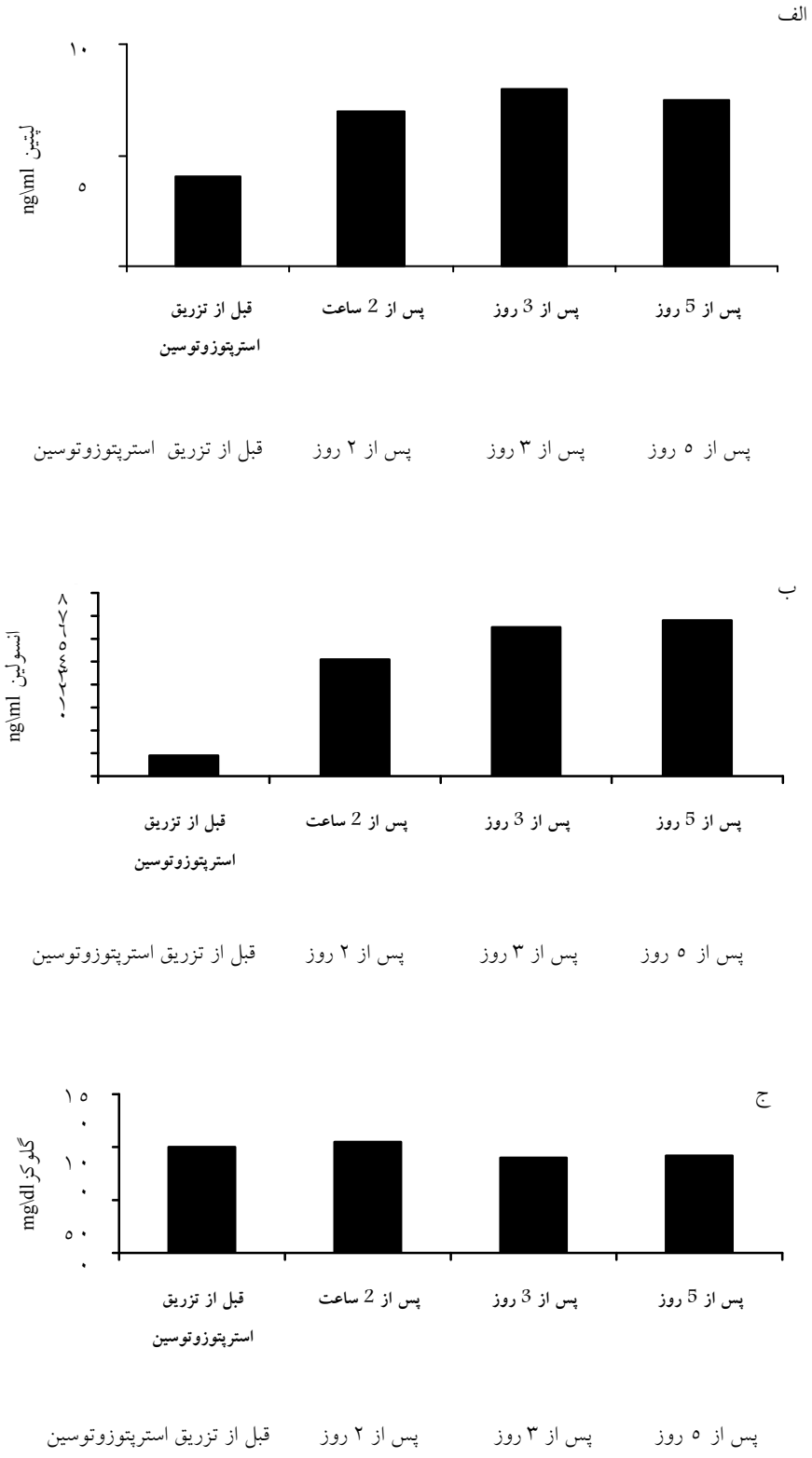
در گروه سوم (موشهای دیابتیک درمان شده با ۲۰ واحد انسولین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر روز) سطح لپتین پلاسما قبل از ایجاد دیابت ۰/۶۷ ng/ml ± ۴/۳۹ بود و در نمونهٔ ۲ ساعت پس از انسولین درمانی در روز اول درمان به ۰/۵۱ ng/ml ± ۸/۹۲ در سومین روز درمان به ۱/۲۰ ng/ml ± ۱۰/۸۰ و در پنجمین روز درمان به ۰/۲۴ ng/ml ± ۹/۷۵ افزایش یافت که در هر سه مورد این اختلاف نسبت به نمونهٔ اولیه معنی‌دار بود (به ترتیب $p< ۰/۰۰۰۱$ ، $p<۰/۰۰۵$ و $p < ۰/۰۰۲$) (*نمودار۳ – الف*).

سطح اولیهٔ انسولین پلاسما قبل از ایجاد دیابت ۰/۱۱ng/ml ± ۰/۵۰ بود و در نمونه‌های پس از انسولین درمانی طبق انتظار افزایش معنی‌داری را نشان داد، به طوری که دو ساعت پس از درمان به ۰/۹۷ ng/ml ± ۹/۳۰ در سومین روز درمان به ۱/۹۱ ng/ml ± ۱۱/۶۰ و در پنجمین روز درمان به ۱/۶۵ ng/ml ± ۱۳/۹۴ افزایش یافت ($p < ۰/۰۰۱$ $p < ۰/۰۰۴$ و $p < ۰/۰۰۱$) (*نمودار۳ – ب*). غلظت گلوکز پلاسما قبل از ایجاد دیابت ۹/۶۶ mg/dl ± ۱۰۷/۲۰ بود و در نمونه‌های پس از انسولین درمانی در روز سوم و پنجم کاهش معنی داری را نشان داد، به طوری که دو ساعت پس از درمان به ۱۳/۹۰mg/dl ± ۸۲/۲۰ در سومین روز درمان به ۸/۳۷mg/dl ± ۵۰/۸۰ و در پنجمین روز درمان به ۷/۹۵ mg/dl ± ۴۹/۴ کاهش یافت ($p < ۰/۳$ $p < ۰/۰۰۹$ و $p < ۰/۰۰۲$) (*نمودار۳ – ج*)

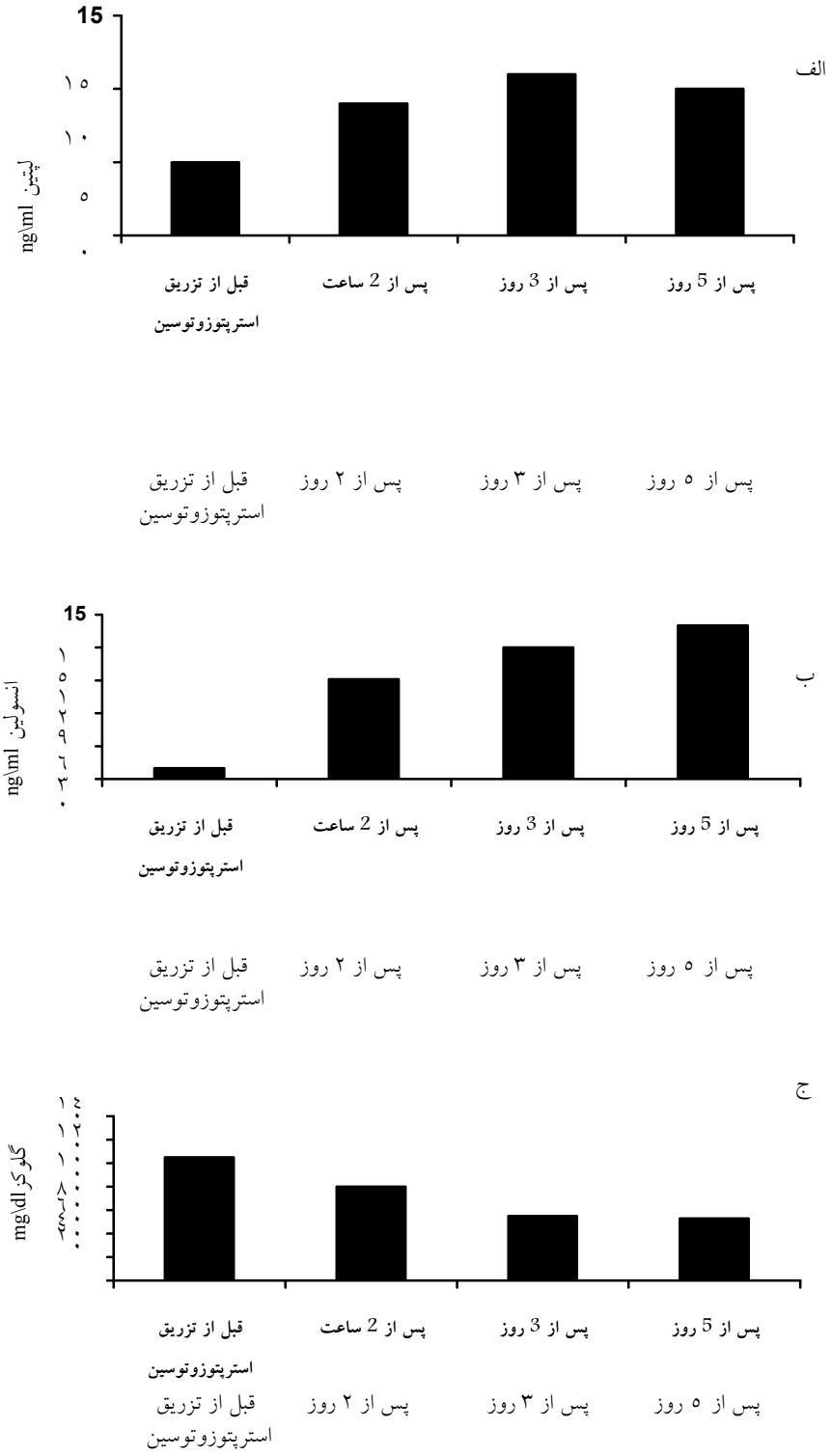
1. paired test
2. Independent
3. Standard Error at Mean



نمودار ۱: تغییرات غلظت پلاسمایی لپتین (الف) ، انسولین (ب) و گلوکز (ج) در موشهای دیابتیک درمان نشده با انسولین.
قبل از تزریق استرپتوزوسین(STZ) و ایجاد دیابت، دو ساعت پس از اولین نوبت درمان با انسولین در گروههای ۲ و ۳، سه روز پس از درمان در گروههای ۲ و ۳، پنج روز پس درمان با انسولین در گروههای ۲ و ۳.



نمودار ۲: تغییرات غلظت پلاسمایی لپتین (الف)، انسولین (ب)، گلوکز (ج) در موشهای دیابتیک درمان شده با انسولین با دوز ۱۰u/Kg/day قبل از تزریق استرپتوزوتوسین و ایجاد دیابت، دو ساعت پس از اولین نوبت درمان با انسولین، پس از ۳ روز درمان و پس از ۵ روز درمان با انسولین.



نمودار ۳: تغییرات غلظت پلاسمایی لپتین (الف)، انسولین (ب) وگلوکز (ج) در موشهای دیابتیک درمان شده با انسولین با دوز ۲۰u/kg/day قبل از تزریق استرپتوزوتوسین و ایجاد دیابت، دو ساعت پس از اولین نوبت درمان با انسولین، پس از ۳ روز درمان و پس از ۵ روز درمان با انسولین.

بحث

این مطالعه به منظور تعیین اثر دیابت برروی سطح پلاسمایی لپتین در موشهای دیابتیک شده توسط استرپتوزوتوسین و بررسی تغییرات لپتین پلاسما پس از انسولین درمانی و ارتباط آن با سطح گلوکز پلاسما انجام شد. طبق نتایج به دست آمده در این مطالعه پس از محرز شدن بیماری دیابت موشها مشاهده شد که لپتین پلاسما دچار افت شدیدی در نمونهٔ گرفته شده پس از ایجاد دیابت نسبت به نمونهٔ تهیه شده قبل از پیدایش بیماری می‌شود. این کاهش لپتین به طور همزمان با افت انسولین پلاسما در موشهای دیابتیک اتفاق افتاد، در حالی که سطح گلوکز پلاسما افزایش شدیدی را نشان داد.

محققین در سایر مطالعات انجام شده گزارش کرده اند که لپتین پلاسما در حیوانات دیابتیک شده با استرپتوزوتوسین درمان نشده با انسولین کاهش شدیدی را نشان می دهد(۱۲، ۱۷و۱۸). در این مطالعه افت شدید لپتین پلاسما ٤٨ ساعت پس از تزریق مشاهده شد. در سایر مطالعات نیز مدت زمان مشابهی گزارش شده است (۱۸). اما در یک مطالعهٔ مشابه دیگر کاهش لپتین پلاسما ۲ هفته بعد از تزریق استرپتوزوتوسین مشاهده شده بود(۱۷) که علت آن می تواند مربوط به روش متفاوت ایجاد دیابت در این مطالعه باشد. زیرا از تزریق زیرجلدی استرپتوزوتوسین در دو دوز ٤٠ mg/kg به فاصلهٔ یک روز استفاده شده بود، در حالی که در مطالعه حاضر و سایر مطالعات مشابه از یک دوز واحد استرپتوزوتوسین به صورت تزریق داخل صفاقی یا داخل ـ وریدی جهت ایجاد دیابت استفاده شده است و بدیهی است که دیابت ایجاد شده در مطالعهٔ مذکور(۱۷) از لحاظ شدت (کاهش انسولین و افزایش گلوکز) و همچنین مدت زمانی که طول می کشد تا دیابت به تأیید برسد با سایرمطالعات متفاوت خواهد بود و این امر می تواند بر نتایج به دست آمده نیز تأثیر داشته باشد.

در مطالعه حاضر در فاصلهٔ ۲ ساعت پس از شروع درمان توسط انسولین سطح لپتین پلاسما افزایش معنی‌داری را نشان داد. در سایر مطالعات نیز انسولین درمانی باعث افزایش لپتین پلاسما شده است، اما از لحاظ زمانی اختلاف نظر بسیاری وجود دارد. گزارش شده است که انسولین درمانی پس از ۲ تا ٤ ساعت باعث افزایش سطح لپتین پلاسما در موشهای دیابتیک می‌شود(۱۲)، در حالی که در مطالعات دیگر این فاصلهٔ زمانی، دو روز، چهار روز و حتی دو هفته نیز گزارش شده است (۱۷). در یک مطالعه در موشهایی که تحت انفوزیون وریدی مداوم انسولین قرار گرفته بودند نیز افزایش سریع لپتین در عرض کمتر از یک ساعت گزارش شده است(۱۲) ولی در مطالعهٔ مشابه دیگری انفوزیون آهستهٔ کوتاه مدت انسولین تأثیری را روی سطح لپتین پلاسما نشان نداده است (١٤).

در مطالعات انسانی نیز گزارش شده است که انسولین در کوتاه مدت تأثیری روی ترشح لپتین ندارد اما در طولانی مدت (بیش از یک هفته) باعث افزایش لپتین پلاسما می‌شود(۱۲). اکثر تحقیقات انجام شده روی انسان بیانگر این مطلب هستند که انسولین درمانی حداقل پس از یک هفته موجب افزایش لپتین پلاسما می‌شود و اکثر تحقیقات انجام شده روی جوندگان حکایت از این دارند که انسولین درمانی در کمتر از چند ساعت باعث افزایش لپتین پلاسما می‌شود(۱). بنابراین احتمالاً تفاوت در گونه ها مورد مطالعه باعث اختلاف در پاسخ به انسولین می شود. از طرف دیگر، مشخص شده است که ورود وابسته به انسولین گلوکز به داخل سلولها در جوندگان بیشتر از انسان هاست (۱۹) و چنانچه ورود وابسته به انسولین گلوکز به داخل سلولهای چربی مسؤول تحریک ترشح لپتین باشد(۲۰)، می توان نتیجه گرفت که این عامل باعث بروز اختلاف گونه ای در ترشح لپتین می شود.

مکانیسم احتمالی برای بیان چگونگی تحریک ترشح لپتین توسط انسولین را می توان به این ترتیب بیان کرد که انسولین موجب انتقال گلوکز به داخل سلولهای چربی از طریق GLUT ٤[1] می‌شود. سپس گلوکز به عنوان سیگنال داخل سلولی عمل کرده و موجب تحریک ترشح لپتین از سلولهای چربی می‌شود(۲۱). طبق این فرضیه افزایش گلوکز داخل سلولهای چربی پس از انسولین درمانی باید موجب افزایش ترشح لپتین از بافت چربی شود . از طرفی هاول و همکارانش در مقالهٔ خود ذکر کرده‌اند که بغیر از انسولین هر عامل دیگری که موجب افزایش برداشت گلوکز توسط سلول چربی شود ممکن است باعث تحریک ترشح لپتین شود. آنان دریافتند که تحریک ترشح لپتین توسط انسولین از سلولهای چربی موش در in vitro ارتباط تنگاتنگی با اثرات انسولین در افزایش برداشت گلوکز توسط سلولهای چربی دارند(۱۷). گزارش کرده اند(۲۱) که مهار برداشت گلوکزتوسط 2Deoxy-D-glucose، فلورتین[2] یا سیتوچالازین ـ ب[3]، یا مهار متابولیسم گلوکز توسط یدواستات یا فلوئورید سدیم علیرغم حضور غلظت بالایی از انسولین، باعث مهار ترشح لپتین از بافت چربی می‌شود که به کاهش برداشت و متابولیسم گلوکز توسط سلولهای چربی مربوط می‌شود. آنان نتیجه‌گیری کردند که افزایش لپتین پلاسما پس از انسولین درمانی در حیوانات دیابتیک ممکن است یک پاسخ ثانویه به افزایش برداشت و مصرف گلوکز توسط سلولهای چربی باشد و بنابراین هیپولپتینمی مشاهده شده در حیوانات دیابتیک را ناشی از کاهش برداشت و متابولیسم گلوکز در سلولهای چربی دانسته‌اند.

در مطالعهٔ حاضر ما تأثیر کاهش گلوکز پلاسما و افزایش انسولین پلاسما را برروی سطح لپتین پلاسما جهت بررسی مکانیسم ترشح لپتین مورد ارزیابی قرار دادیم. در بررسی مقادیر لپتین پلاسما مشاهده شد که سطح لپتین پلاسما به طور معنی‌داری در گروه درمان شده با ۲۰ واحد انسولین بالاتر از گروه درمان شده با ۱۰ واحد انسولین بود. بنابراین با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و مطالعات مشابه(۱۷، ۲۰و۲۱) می توان نتیجه گیری کرد که انسولین با انتقال گلوکز به داخل سلولهای چربی به عنوان سیگنال داخل سلولی عمل می کند و موجب تحریک ترشح لپتین از سلولهای چربی موشهای دیابتیک می‌شود. در این مطالعه اثر تحریکی انسولین روی ترشح لپتین در فاصلهٔ زمانی دو ساعت پس از تزریق زیرجلدی انسولین مشاهده شد. بنابراین لپتین به فهرست عواملی که در طی بیماری دیابت دچار تغییرات محسوسی می شوند اضافه می‌شود. ما بررسی ارتباط لپتین با عوارض احتمالی شناخته شدهٔ بیماری دیابت همچون اختلالات قلبی، اختلالات عروقی ، نفروپاتی، رتینوپاتی، فشارخون، اختلال در التیام زخم و نظایر این ها را پیشنهاد می‌کنیم.

1. Glucose transporter type 4
2. phloretin
3. Cytochalasin-B

References

1. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocythormone to an endocrine mediator. Eur J Endocrinology, 2000; 143: 293-311
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Leopold L, Freidman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature,1994; 372: 425-432
3. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al.. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. New England J Medicine,1996; 334: 292-5
4. Kacsoh B. The adipose organ: appetite, leptin and obesity. In: Kaksoh B, Endocrine Physiology, 1st ed., McGraw Hill, New York,2000; 668-81
5. Fruhbeck G. Peripheral actions of leptin and its involvement in disease. Nutrition Review, 2002; 60: S47-S55
6. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. Diabetes, 1996; 45(7): 992-4
7. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. Cell,1995; 83: 1263-71
8. Fruhbeck G, Gomez Ambrosi J, Salvador J. Leptin induced lipolysis opposes the tonic inhibition of endogenous adenosine in white adipocytes. FASEB J, 2001;15: 333-40
9. Commins SP, Watson PM, Levin N, Beiler RJ, Gettys TW. Central leptin regulates the UCP 1 and ob gene in brown and white adipose tissue via different beta-adrenoceptor subtypes.J Biol Chem, 2000; 275:33059-67
10. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E,et al.. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. Diabetes,1996; 45: 1435-8
11. Velasque MT, Bhathena SJ, Hansen CT. Leptin and its relation to obesity and insulin in the SHR/N-corpulent rat, a model of type 2 diabetes mellitus. Int J Exp Diabetes Res, 2001; 2: 217-23
12. Sivitz WI, Walsh S, Morgan D, Donohoue P, Haynes W, Leibel RL. Plasma leptin in diabetic and insulin- treated diabetic and normal rats. Metabolism,1998; 47: 584-91
13. Soliman AT, Omar M, Assem HM, Nasr IS, Rizk MM, El Matary W, et al.. Serum leptin concentrations in children with type 1 diabetes mellitus relationship to body mass index, insulin dose, and glycemic control. Metabolism, 2002; 51: 292-6
14. Azar ST, Zalloua PA, Zantout MS, Shahine CH, Salti I.. Leptin levels in patients with type1 diabetes receiving intensive insulin therapy compared with these in patients receiving conventional insulin therapy. J Endocrinol Invest, 2002; 25: 724-6
15. Hidaka S, Yoshimatsu H, Kondou S, Tsuruta Y, Oka K, Noguchi H, et al. Chronic central leptin infusion restores hyperglycemia independent of food intake and insulin level in STZ- diabetic rats. FASEB J, 2002; 16: 509-18.
16. Lim CY, Higginbotham DA, Judd RL, White BD. Central leptin increases insulin sensitivity in STZ-induced diabetic rats. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002; 282: E1084-91
17. Havel PJ, Uriu-Hare JY, Liu T, Stanhope KL, Stern JS, Keen CL, et al. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozocin diabetic rats: reversal by insulin. Am J Physiol, 1998; 274: R1482-91
18. Ramsay TG, White ME: Insulin regulation of leptin expression in streptozotocin diabetic pigs. J Anim Sci, 2000; 78: 1497-503
19. Porte D, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. Nutrition Reviews, 2002; 60: S20-29
20. Mueller WM, Gregoire FM, Stanhope KL, Mobbs CV, Mizuno TM, Warden CH, et al. Evidence that glucose metabolism regulate leptin secretion from cultures adipocytes. Endocrinology,1998; 139: 551-8
21. Wang JL, Chinookoswong N, Scully S, Qi M, Shi ZQ. Differential effects of leptin in regulation of tissue glucose utilization in vivo. Endocrinology, 1999; 140: 2117-24