ارتباط بین سندرم متابولیک و لپتین سرم در سالمندان

(مقاله پژوهشی)

فرشاد شریفی[۱]، مژده میرعارفین[۲]، حسین فخرزاده[۳]، مریم قادرپناهی[۴]، زهره بادامچی‌زاده[۵]، باقر لاریجانی[۶]

چکیده:

هدف: بررسی ارتباط بین سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین و لپتین در زنان سالمند هدف پژوهش حاضراست.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی، از میان ۲۲۵ فرد ۶۰ ساله‌ی ا بالاتر ساکن آسایشگاه کهریزک که بصورت تصادفی جزو لیست احتمالی شرکت کنندگان در مطالعه قرار گرفتند، ۱۳۳ نفر (۵۶ مرد و ۷۷ زن) به روش نمونه‌گیری تصادفی خوشه‌ای وارد مطالعه شدند. فشارخون سیستولی، دیاستولی و مقادیر ناشتای تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL و لپتین سرم اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میانگین سنی مردان و زنان سالم به ترتیب۷۶/۸۸±۶/۵۶ و۷۹/۴۹±۷/۹۶ سال و در مبتلایان به سندرم متابولیک ۷۱/۰۰±۵/۱۹ و ۷۷/۹۴±۷/۲۴ سال بود. از بین۱۳۳ فرد مورد مطالعه ۱۵ مرد و ۳۴ زن به سندرم متابولیک مبتلا بودند. در مردان و زنان، همبستگی معنادار قوی بین لپتین سرم و سندرم متابولیک و نمایه توده بدن وجود داشت ($P < ۰/۰۰۱$ در همه موارد، در مردان $r_{IDF} = ۰/۵۴$، $r_{BMI} = ۰/۵۵$ و در زنان $r_{IDF} = ۰/۴۶$، $r_{BMI} = ۰/۴۹$). از میان اجزای سندرم متابولیک تنها دورکمر با لپتین سرم همبستگی مشابهی در هر دو جنس نشان داد ($P < ۰/۰۰۱$، در مردان $r = ۰/۶۸$ و در زنان $r = ۰/۴۸$). در مردان و زنان ارتباط بین سندرم متابولیک و لپتین سرم پس از مشابه سازی اجزای سندرم متابولیک همبستگی معنادار نشان داد ($P < ۰/۰۵$).اما پس از مشابه سازی بر اساس دور کمر این ارتباط معنادار نبود.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که ارتباط بین سندرم متابولیک و لپتین احتمالاً به واسطه دور کمر است.

کلید واژه‌ها: لپتین، سندرم متابولیک، سالمندان.

۱- پزشک عمومی، مرکزتحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران و مرکز تحقیقات سالمندی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی.
۲- کارشناس ارشد تغذیه، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران
۳- متخصص قلب و عروق، دانشیار مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران
*پست الکترونیک: fakhrzad@tums.ac.ir
۴- کارشناس ارشد تغذیه، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران
۵- کارشناس پرستاری مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران
۶- فوق تخصص غدد، استاد مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران

مقدمه

سندرم متابولیک، به مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک شامل افزایش وزن، افزایش قند خون، چاقی، پرفشاری خون و دیس لیپیدمی اطلاق می‌شود که با افزایش خطر قلبی ـ عروقی همراه است (۱، ۲). لپتین یک هورمون کلیدی در تنظیم مقدار ذخایر چربی بدن است که در کنترل میزان دریافت غذا ونحوه مصرف انرژی نقش اساسی دارد. گیرنده‌های لپتین در قسمت مدیدوباسال هیپوتالاموس قرار دارند(۳). در انسان غلظت لپتین پلاسما مستقیماً در ارتباط با مقدار چربی بدن است (۴، ۵). در افراد چاق، افزایش ترشح هورمون لپتین از آدیپوسایت‌ها بدنبال افزایش بیان ژن ob مشاهده می‌شود (۴، ۶). از طرفی مشاهده شده است که هایپرانسولینمی و مقاومت به انسولین باعث افزایش بیان ژن ob در موشهامی شود و بدنبال انفوزیون طولانی مدت انسولین سطح لپتین سرم افزایش می‌یابد (۷).

افزایش چربی شکمی که معمولاً در سندرم متابولیک دیده می‌شود خود، عامل ایجاد مقاومت به انسولین است که عامل مهم ازدیاد لپتین در گردش خون است (۱۱).بنابراین با توجه به همراهی مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک (۸) به نظر می‌رسد ارتباط نزدیکی بین لپتین و سندرم متابولیک وجود داشته باشد. از طرفی حسّاسیت به انسولین یک عامل مهّم تعیین کننده سطح لپتین خون است (۹)، مکانیسم این عمل از طریق تحریک ترشح لپتین از سلولهای چربی توسط انسولین است (۱۰،۹).

با افزایش سن، چربی محیطی و شکمی در هر دو جنس زیاد می‌شود. این افزایش در تمام سالمندان با وزن طبیعی، اضافه وزن یا چاقی وجود دارد (۱۴-۱۲) ارتباط چاقی شکمی وسندرم متابولیک با مقاومت به انسولین قوی است (۱۵،۸) و اندازه دور کمر به عنوان شاخص چاقی شکمی پیش گویی کننده بهتر سندرم متابولیک در مقایسه با مقدار کل چربی بدن در

1- energy homeostasis

سالمندان است (۱۶). مطالعات متعددی ارتباط مثبت بین سطح لپتین خون، سندرم متابولیک و اجزای سندرم متابولیک نظیر چاقی، دیابت نوع دو، پرفشاری خون را نشان داده‌اند (۲۰-۱۷). ارتباط بین سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین و لپتین در زنان سالمند نیز به دست آمده (۲۱). با این حال ارتباط اجزای سندرم متابولیک و لپتین در مردان و زنان سالمند مشخص نشده است. ابتلا به سندرم متابولیک بر اساس تعریف IDF (۲۲) و NCEP (۲۳) استوار است. در تعریف IDF استفاده از دورکمر مختص هر نژاد توصیه می‌شود. در تعریفIDF، شاخص دور کمر، مختص ایرانیان وجود دارد(۲۴). هدف اصلی مطالعه حاضر بررسی ارتباط لپتین با سندرم متابولیک و اجزای آن در سالمندان است. همچنین سطح لپتین سرم به تفکیک زن و مرد در شرکت کنندگان مقایسه شد.

روش بررسی

این مطالعه بصورت یک مطالعه مقطعی (۳ ماهه) در خانه سالمندان کهریزک تهران انجام شد. اطلاعات این مطالعه در حین بررسی سلامت سالانه سالمندان در سال ۱۳۸۶ جمع آوری شد. سن بیش از ۶۰ سال به عنوان سالمندی در نظر گرفته شد (۲۵). از میان سالمندانی که وابسته به تخت نبودند و از لحاظ ذهنی قادر به همکاری بودند ۲۲۵ فرد ۶۰ ساله‌ی ا بالاتر بصورت نمونه‌گیری تصادفی خوشه‌ای جزو لیست احتمالی شرکت کنندگان در مطالعه قرار گرفتند. ۱۳۳ نفر از شرکت کنندگان که تمامی اطلاعات مورد نظر را داشتند، وارد مطالعه شدند. اطلاعات اولیه نظیر سن، جنس، علت بستری، کد واحد هر بیمار، مدت بستری در آسایشگاه و بخش بستری از پرونده‌های سالمندان استخراج و در پرسشنامه‌ای که بدین منظور تهیه شده بود ثبت شد.

وزن این افراد با حداقل لباس و بدون کفش با دقت ۰/۱ کیلوگرم با ترازوی سه اهرمی و قد با استفاده از متر نواری غیر قابل ارتجاع با دقت ۰/۵ سانتیمتر در وضعیت ایستاده بدون کفش اندازه‌گیری شد. این ترازو بعد از هر ده بار وزن کشی با وزنه‌ی ک کیلوگرم و پنج کیلو گرم استاندارد، کالیبره می‌شد. نمایه توده بدن (BMI) با استفاده از فرمول $[(\text{متر}) \text{قد}] / (\text{کیلوگرم}) \text{وزن}^2$ محاسبه شد. دورکمر در نقطه میانی بین تیغه ایلیاک و پایین‌ترین دنده‌ها در انتهای بازدمی با استفاده از متر نواری غیرقابل ارتجاع اندازه‌گیری شد. فشار خون و تعداد ضربان با دستگاه فشارسنج دیجیتالOmron M7 با کاف بازویی بعد از حداقل ده دقیقه استراحت در تخت و از دست غالب سالمند در دو نوبت مختلف اندازه‌گیری و میانگین آنها ثبت گردید. سنجش فشارخون تمام افراد با یک دستگاه انجام شد که بعد از حدود ۱۰۰ نوبت اندازه‌گیری فشار خون، با فشارسنج جیوه‌ای کالیبره می‌شد.

به منظور آنالیز بیوشیمیایی از هر فرد ۳ میلی لیتر خون ورید بازویی در حالت ناشتا جمع آوری شد وبلافاصله نمونه گرفته شده، به آزمایشگاه منتقل و دردستگاه سانتریفوژ مدل Centrinon با دور ۲۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد. پس از ۶ دقیقه سانتریفوژ، سرم جداشده به میکروتیوب‌ها منتقل و در ۳۲- درجه سانتی گراد ذخیره گردید. مقادیر ناشتای قند خون، تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL کلسترول توسط روش آنزیماتیکی اندازه‌گیری شد (پارس آزمون، ایران). تشخیص ابتلا به سندرم متابولیک بر اساس شاخص IDF به این صورت در نظر گرفته شد: تعریف دور کمر برای جمعیت ایرانی ($\geq$ ۹۱/۵ سانتی متر برای مردان و $\geq$ ۸۵/۵ سانتی متر برای زنان) (۱۷) و دو شاخص از شاخص‌های: اقزایش فشارخون ($\geq$ ۱۳۰/۸۵ میلی متر جیوه)، کاهش HDL کلسترول (۴۰ > میلی گرم در دسی لیتر برای مردان و ۵۰ > میلی گرم در دسی لیتر برای زنان)، افزایش تری گلیسرید خون ($\geq$ ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر) و افزایش قند خون (قند خون ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر) (۲۲).

یافته‌ها

مشخصات افراد شرکت کننده در مطالعه در جدول ۱ به تفکیک جنس و ابتلا به سندرم متابولیک نشان می‌دهد، میانگین سنّی مردان و زنان سالم به ترتیب ۷۶/۸۸ و ۷۹/۴۹ سال مبتلا به سندرم متابولیک ۷۱/۰۰ و ۷۷/۹۴ سال بود. ۴۲/۱٪ شرکت کنندگان در مطالعه حاضر مرد و ۵۷/۸٪ زن بودند. در زنان و مردان مبتلا به سندرم متابولیک، اندازه دورکمر، تری گلیسرید و لپتین سرم ($P < ۰/۰۰۱$) به طور معناداری بیشتر از افراد سالم بود.کلسترول تام و LDL کلسترول ($P < ۰/۰۳$)در مردان مبتلا به سندرم متابولیک بیشتر از افراد سالم بود. نمایه توده بدن و قند خون ناشتا ($P < ۰/۰۰۷$) در مردان و زنان مبتلا بطورمعناداری بیش از افراد سالم بود.

جدول ۱- مشخصات پایه افراد شرکت کننده در مطالعه

متغیرها / وضعیت	نرمال	سندرم متابولیکی	P
مردان	٤١	١٥	
سنّ (سال)	٧٦/٨٨±٦/٥٦	٧١/٠٠±٥/١٩	<٠/٠٠٣
نمایه توده بدن (kg/m^2)	٢٢/٦٧±٤/١٤	٢٨/١٣±٥/٣٠	<٠/٠٠١
دور کمر (cm)	٨٥/٥٩± ١٠/٢١	١٠٤/٠٠± ٦/٥٥	<٠/٠٠١
فشارخون سیستولی (mmHg)	١٣٤/٦٨±٢٥/٢٩	١٤٦/٤٦±٣١/٠٥	٠/١٥
فشارخون دیاستولی(mmHg)	٧٦/٢٤±١٤/٤٤	٨١/٦٦±١٢/٥٦	٠/١٨
تری گلیسرید (mg/dl)	١٠٤/٨٢±٥٥/٢٦	١٧٦/٢±٦٧/٢٩	<٠/٠٠١
HDL کلسترول (mg/dl)	٤٥/٣٤±١٤/٢٩	٣٤/٤٦±٦/٥٩	<٠/٠٠١
کلسترول تام (mg/dl)	١٧٢/٠٩±٣٧/٦٢	١٩٥/٦±٣٣/٥٨	<٠/٠٣
LDL کلسترول (mg/dl)	١٠٤/١٧±٢٦/٧١	١٢٠/٦٦±٢١/٧٦	<٠/٠٣
قند خون ناشتا (mg/dl)	٨٩/٩٧±١١/٢٣	١٢٣/٠٦±٣٨/٤٧	<٠/٠٠١
لپتین سرم (ng/ml)	٧/٧٦± ١٠/٨٩	٣٣/٦٠± ٢٧/٠٥	<٠/٠٠١
زنان	٤٣	٣٤	
سن (سال)	٧٩/٤٩±٧/٩٦	٧٧/٩٤±٧/٢٤	٠/٣٧
نمایه توده بدن (kg/m^2)	٢٤/٥٢±٤/٨٢	٢٨/١٤±٦/٣٧	٠/٠٠٧
دور کمر (cm)	٨٤/٦٥± ١١/٩٩	١٠٠/٢٦± ١٠/٢٤	<٠/٠٠١
فشارخون سیستولی (mmHg)	١٢٢/٧٩±٢٤/٤٢	١٣١/٧٩±٢٠/٩٣	٠/٠٩
فشارخون دیاستولی(mmHg)	٧٣/٦٨±١٥/٤٢	٧٢/٩٤±١١/٦٠	٠/٧٧
تری گلیسرید (mg/dl)	١٣٢/٤٠±٥٦/٩٤	٢٠٣/٠٥±٨٦/٠٥	<٠/٠٠١
HDL کلسترول (mg/dl)	٤٩/٣±١٣/٠٣	٤٠/٩٤±٩/٤٢	٠/٠٠٢
کلسترول تام (mg/dl)	١٩٢/٣٧±٣٩/٨٢	٢٠٩/٤٢±٦٧/٥٦	٠/١٩
LDL کلسترول (mg/dl)	١١٢/٤٤±٢٧/٢٤	١٢٦/٩٧±٤١/٨١	٠/٠٨
قند خون ناشتا (mg/dl)	٨٩/٨١±٢٢/٧٩	١٠٤/٦٧±٣١/٦٧	٠/٠٠٧
لپتین سرم (ng/ml)	٣٨/٢٤± ٣٣/٧٢	٧١/٩٨± ٣٠/٦٧	<٠/٠٠١

در مردان و زنان همبستگی معنادار قوی بین لپتین سرم، نمایه توده بدن (در مردان r_{BMI} = ٠/٥٥ و در زنان r_{BMI} = ٠/٤٩) و سندرم متابولیک وجود داشت (در مردان r_{IDF} = ٠/٥٤ و در زنان r_{IDF} = ٠/٤٦). از میان اجزای سندرم متابولیک تنها دورکمر با لپتین سرم همبستگی مشابهی در هر دو جنس نشان داد (در مردان r = ٠/٦٨ و در زنان r = ٠/٤٨). در مردان لپتین با تری گلیسرید سرم همبستگی بالا (r= ٠/٤٢) و با HDL کلسترول (r = -٠/٢٨١) همبستگی ضعیف‌تری نشان داد. این در حالی است که در زنان لپتین با تری گلیسرید سرم (r_{TG} =٠/٣) و پرفشاری خون دیاستولی(r_{DBP} = -٠/٢٩) همبستگی معناداری داشت (جدول۲).

جدول ۲- ضرایب همبستگی بین لپتین، سندرم متابولیک و اجزای سندرم متابولیک

	مردان		زنان	
	r	P	r	P
سندرم متابولیک	۰/۵٤	<۰/۰۰۱	۰/٤٦	<۰/۰۰۱
نمایه توده بدن	۰/۵۵	<۰/۰۰۱	۰/٤۹	<۰/۰۰۱
دور کمر	۰/۵۱	<۰/۰۰۱	۰/۵۱	<۰/۰۰۱
قند خون ناشتا	۰/۳۱	۰/۲٦	۰/۱۵	۰/۱٤
HDL کلسترول	۰/۲۷	۰/۰۲	۰/۰٦	۰/۵٦
تری گلیسرید	۰/٤۰	<۰/۰۰۱	۰/۲٦	۰/۰۱
پرفشاری خون سیستولی	-۰/۰۲٦	۰/۸۵	-۰/۱٤	۰/۲٤
پرفشاری خون دیاستولی	۰/۰۳۸	۰/۷۹	-۰/۲۳	۰/۰۵
پرفشاری خون	-۰/۰۲٦	۰/۸۵	-۰/۱۹	۰/۱۱

جدول ۳ نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ لپتین با سندرم متابولیک و اجزای آن را نشان می‌دهد. نسبت شانس خام ارتباط بین لپتین و سندرم متابولیک (OR = ۳/٤۱) و اجزای آن از جمله دور کمر (OR = ۲/۵٦)، تری گلیسرید (OR=۱/۹۸)و HDL کلسترول (OR=۱/۳۳) را در مردان معنادار نشان داد. در زنان ارتباط بین لپتین و سندرم متابولیک (OR = ۱/۰۳)، لپتین با دور کمر (OR = ۱/۰٤) و لپتین با تری گلیسرید (OR = ۱/۰۵) معنادار بود.

نسبت شانس مشابه سازی شده بر اساس نمایه توده بدن و جنس نشان داد که در مردان ارتباط بین لپتین و سندرم متابولیک و جزء تری گلیسرید (P < ۰/۰٤ هر دو، OR_{MS} = ۲/٦۵، ۱/٦۹ = OR_{TG})معنادار است. در زنان لپتین با سندرم متابولیک (۱/۰۲ = OR)، دور کمر (۱/۰٤ = OR) و تری گلیسرید (۱/۰۱ = OR) ارتباط معناداری داشت.

در زنان ارتباط بین سندرم متابولیک و لپتین سرم پس از مشابه سازی برای تک تک متغیرهای فشارخون سیستولی(۱/۰۳ = OR)، دیاستولی (۱/۰۳ = OR)، تری گلیسرید (۱/۰۳ = OR)، قند خون ناشتا (۱/۰۲ = OR)و همگی آنها با هم (۱/۰۳ = OR) معنادار بود. پس از مشابه سازی بر اساس دورکمر این ارتباط معنادار نبود.

در مردان ارتباط بین سندرم متابولیک و لپتین سرم پس از مشابه سازی HDL کلسترول (OR = ۳/۱۵)، تری گلیسرید (۲/۵۵ = OR) و تری گلیسرید و HDL کلسترول (۲/۵۷) معنادار بود. اما این ارتباط پس از مشابه سازی بر اساس دور کمر معنادار نبود.

جدول ۳- نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ لپتین با سندرم متابولیک و اجزای آن

	خام		مشابه سازی شده	
	OR (٪۹۵ CI)	P	OR (٪۹۵ CI)	P
مردان				
سندرم متابولیک	۳/٤۱ (۱/۵٤-۷/۵۷)	۰/۰۰۲	۲/٦۵ (۱/۰۱-٦/۹٤)	۰/۰٤
دور کمر	۲/۵٦ (۱/٤۲-٤/٦۰)	۰/۰۰۲	۱/۷٦ (۰/۸۷-۳/۵٤)	۰/۱۱
تری گلیسرید	۱/۹۸ (۱/۲۵-۳/۱۲)	۰/۰۰۳	۱/٦۹ (۱/۰۰-۲/۸۵)	۰/۰٤
HDL کلسترول	۱/۳۳ (۱/۰۲-۱/۷۳)	۰/۰۳	۱/۱٦ (۰/۸۵-۱/۵۸)	۰/۳۳
زنان				
سندرم متابولیک	۱/۰۳ (۱/۰۱-۱/۰٤)	۰/۰۰۱	۱/۰۲ (۱/۰۰۹-۱/۰٤)	۰/۰۰٤
دور کمر	۱/۰۵ (۱/۰۲-۱/۰۷)	<۰/۰۰۱	۱/۰٤ (۱/۰۱-۱/۰۷)	۰/۰۰۱
تری گلیسرید	۱/۰۱ (۱/۰۰-۱/۰۲)	۰/۰۱	۱/۰۱ (۱/۰۰-۱/۰۳)	۰/۰۲
HDL کلسترول	۱/۰۰ (۰/۹۹-۱/۰۱)	۰/۵٦	۱/۰۰ (۰/۹۸-۱/۰۱)	۰/۹۳

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که در هر دو جنس، بین اجزای سندرم متابولیک (دور کمر و تری گلیسرید) و لپتین ارتباط معناداری وجود داشت (جدول ۲) در مدل رگرسیون پس از مشابه سازی برای تک تک اجزای سندرم متابولیک (بجز دور کمر) که با لپتین همبستگی معناداری داشتند (جدول‌های ۲ و ۳)، ارتباط بین لپتین و سندرم متابولیک در هر دو جنس از نظر آماری معنادار بود (جدول ۳). اما با مشابه سازی برای دور کمر، ارتباط معنادار آماری بین لپتین و سندرم متابولیک از بین رفت. بنابراین یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهند که احتمالا ارتباط بین لپتین و سندرم متابولیک بواسطه دور کمر است.

مطالعات معدودی در سالمندان ارتباط بین چربی بدنی[1]، لپتین و مقاومت به انسولین را مورد مطالعه قرار داده‌اند (٤، ۲۹-۲٦). تا جایی که می‌دانیم، ارتباط بین لپتین، سندرم متابولیک و اجزای آن در سالمندان به جز در یک مطالعه در زنان سالمند (۲۱) بررسی نشده است. همبستگی معنادار بین لپتین و اجزای سندرم متابولیک در مطالعه ما با یافته‌های زامبونی و همکاران همسو بوده (۲۱) و این امر را به ذهن متبادر می‌کند که لپتین می‌تواند در پاتوژنز سندرم متابولیک در سالمندان نقش داشته باشد. در کودکان و نوجوانان سالم غیر دیابتی نیزارتباط قابل ملاحظه‌ای بین سطح لپتین خون و اجزای سندرم متابولیک نشان داده شده است (۱۷، ۱۸). با این حال این که لپتین اثرات خود را مستقلاً ایفا می‌کند یا ثانوی به افزایش چربی بدن و/یا افزایش چربی شکمی مورد مناقشه است.

شاید اثر دور کمر بر ارتباط بین سندرم متابولیک و لپتین به دلایل ذیل باشد:

۱- توزیع چربی بدنی، ارتباط نزدیک‌تری با آنومالی‌های متابولیک نسبت به وزن دارد (١٦). در افرادی که دچارسندرم متابولیک یا چاقی شکمی و افزایش دور کمر هستند، سطح لپتین سرم معمولا همگام با مقاومت به انسولین بالا می‌رود (۱۸، ۳۰). یافته‌های مطالعه ودیک و همکاران نشان داد که در مردان و زنان غیردیابتی افزایش سطح لپتین ناشتای سرم یکی از دو فاکتور پیش گویی کننده افزایش وزن و دور کمر در ٦ سال آینده است (۳۱).

۲- با افزایش سن، چربی احشایی شکمی[2] در هر دو جنس زیاد می‌شود. این افزایش در همه سالمندان اعم از دارا بودن وزن طبیعی، اضافه وزن یا چاقی روی می‌دهد (۱۳، ١٤). به موازات این افزایش چربی شکمی یا محیطی در سالمندان، سایتوکاین‌های پیش التهابی[3] ایجاد می‌شوند که در شکل‌گیری مقاومت به انسولین مؤثرند (۳۲). از طرفی مشاهده شده است که لپتین اگزوژن موجب تنظیم[4] فاگوسیت‌ها و تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود (۳۳). مطالعات متعدّدی نشان داده‌اند که مقادیر بالای دو سایتوکاین اینترلوکین -٦ و TNF-α ترشح شده از بافت چربی با مقاومت به انسولین مرتبط می‌باشد (۳۸-۳۵). مکانیسم مربوطه شامل: تنظیم فروکاستی[5]، GLUT4[6] و مهار فعالیّت گیرنده انسولین توسط TNF-α است (۳۹). همچنین سگال و همکاران در مطالعه‌ای در مردان آمریکایی نشان دادند که مقاومت به انسولین مستقل از توده چربی بدنی با افزایش سطح لپتین سرم مرتبط است (٤٠). گلوکز و انسولین در تحریک ترشح لپتین از سلولهای بافت چربی (٤٣-٤١) مؤثرند. افزایش لپتین سرم موجب کاهش ترشح انسولین ـ از طریق گیرنده‌های لپتین در سلولهای β پانکراس (٤٤) ـ و بهبود همزمان جذب و اکسیداسیون گلوکز توسط ماهیچه اسکلتی (٤٥، ٤٦)، سرکوب تولید گلوکز کبدی (٤٧)، کاهش لیپوتوکسیسیتی و بهبود حساسیت به انسولین در کبد، ماهیچه و کل بدن (٤٨) می‌شود. بنابراین لپتین اولاً باعث افزایش حساسیت به انسولین شده ثانیاً مقاومت به لپتین در مقاومت به انسولین مؤثر است. یافته‌های مطالعات درمان چاقی با لپتین در کودکان (٤٩، ٥٠) و بالغینی (٥١) با کمبود لپتین familial و دیابتی‌های lipoatrophic (٥٢) موید این مطلب می‌باشد.

۳- مقاومت هیپوتالاموسی لپتین (Hypothalamic Leptin Rresistance) یکی از علل عمده افزایش لپتین خون است. لپتین ازطریق تحریک ترشح فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- کیناز از سلول‌های هیپوتالاموس باعث کنترل اشتها، افزایش متابولیسم و در نهایت کاهش بافت چربی می‌شود (٥٣). یکی از علل عمده افزایش لپتین خون، مقاومت سلول‌های هیپوتالاموس به اثرات لپتین است. مشاهده شده است که اثرات انسولین در هپوتالاموس نیز از همین طریق القامی شود (٥٤)، بنابراین در سندرم متابولیک مقاومت به لپتین و مقاومت به انسولین را با هم می‌توانیم مشاهده کنیم.

هدف فرعی مطالعه حاضر، بررسی سطح لپتین سرم در زنان و مردان شرکت کننده در مطالعه بود. در این مطالعه هم در سالمندان مبتلا به سندرم متابولیک و هم در سالمندان سالم، سطح لپتین خون در زنان بطورمعناداری بیش از مردان بود (داده‌ها نشان داده نشده اند). بالاتر بودن سطح لپتین سرم در زنان مبتلا به سندرم متابولیک با یافته مطالعه نتی اینتیان و

1- body fat 2- abdominal visceral fat 3- proinflammatoy
4- upregulatory 5- downregulation 6- insulin-regulated glucose transporter (GLUT4)

همکاران (۵۵) همسو است. به نظر نمی‌رسد که متفاوت بودن وضعیت هورمونی بین دو جنس علت اصلی باشد. سطح لپتین سرم در زنان یائسه بیش از مردان هم سن بوده و پس از مشابه سازی درصد چربی بدن با سطح لپتین سرم زنان جوانتر متفاوت نبود (۵۶). با توجه به اینکه دور کمر زنان مبتلا به سندرم متابولیک و سالم نسبت به مردان تفاوت قابل ملاحظه آماری نداشت، بالاتر بودن سطح لپتین سرم در زنان می‌تواند به علت بالاتر بودن (۷۵٪) بیان بیشتر ژن Ob در زنان نسبت به مردان (۵۷) و تولید بیشتر mRNA زیر پوستی نسبت به چربی داخل شکمی باشد (۵۸). بنابراین تولید کمتر لپتین از بافت چربی android مرکزی نسبت به چربی gynecoid می‌تواند مسوول تفاوت سطح لپتین بین مردان و زنان باشد. علت دیگر آن می‌تواند بهتر بودن تحمل گلوکز و حساسیت بالاتر انسولین در زنان باشد (۵۹ و ۶۰). مکولتا و همکاران (۶۱) نشان داده‌اند که توانایی چربی سازی سلولهای چربی موشهای ماده بیش از موشهای نر بوده و حساسیت به انسولین، بخصوص سلولهای داخل شکمی، بیش از موشهای نر است. لازم به ذکر است که سلولهای چربی داخل شکمی موشهای ماده نسبت به سلولهای چربی زیر پوستی و سلولهای چربی داخل شکمی و زیر پوستی موشهای نر به انسولین حساس‌تر است.

یکی از یافته‌های قابل توجه در مطالعه حاضر آن است که در مردان لپتین شانس ابتلا به سندرم متابولیک را ۲/۶۵ برابر می‌کند(P = ۰/۰۴) در حالیکه در زنان تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین سطح لپتین سرم افراد مبتلا به سندرم متابولیک و افراد سالم وجود نداشت (P = ۰/۰۰۴، OR = ۱/۰۲). به علت بالاتر بودن سطح لپتین سرم در زنان، تفاوت سطح لپتین سرم بین زنان سالم و مبتلا به سندرم متابولیک زیاد نیست اما در مردان به علت پایین‌تر بودن سطح لپتین سرم، تفاوت بین افراد مبتلا به سندرم متابولیک و سالم محسوس‌تر است.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به استفاده از دور کمر بعنوان شاخص Adiposity در سالمندان اشاره کرد. یافته مطالعه وانامتی و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که دور کمر شاخص بهتر adiposity به منظور پیشگویی آنومالی‌های متابولیک در مردان سالمند است (۱۶). محدودیت احتمالی دیگر، عدم استفاده از شاخص‌های مقاومت به انسولین در مطالعه حاضر است. در سالمندان دور کمر و لپتین به ترتیب توضیح دهنده ۱۰ و ۲۰٪ تغییرات HOMA می‌باشند (۶۲). سنجش مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول HOMA نسبتاً ساده است اما به عللی نظیر ارتباط قوی بین چاقی شکمی با مقاومت به انسولین (۲۲) و همچنین مشکل بودن بررسی رابطه بین سطح لپتین و مقاومت به انسولین- (به علت توانایی بافت چربی در تحت تأثیر قرار دادن سطح لپتین و حساسیت به انسولین) - استفاده از دور کمر منطقی به نظر می‌رسد. از آنجایی که اجزای سندرم متابولیک ارتباط قوی با مقاومت به انسولین دارند بررسی ارتباط بین اجزای سندرم متابولیک و لپتین منطقی به نظر می‌رسد. با توجه به نقش لپتین در پاتوژنز مقاومت به انسولین (۶۶-۶۳)، در نهایت یافته‌های بدست آمده در مطالعه مقطعی حاضر مشخص نمی‌کند که لپتین عامل مستقل در ابتلا به سندرم متابولیک می‌باشد یا خیر ولی وجود رابطه بین آنها را تایید می‌کند. محدودیت دیگر مطالعه حاضر تعداد کم سالمندان مبتلا به سندرم متابولیک است.

به منظور تعمیم یافته‌های حاضر در جمعیّت سالمندان ایرانی می‌بایستی با استفاده از داده‌های سالمندان مبتلا به سندرم یک مطالعه چند مرکزی تعداد بیشتری افراد مبتلا به سندرم متابولیک و به کمک بررسی‌های ترکیب بدنی در دو جنس و در نژادهای گوناگون انجام شود.

ملاحظات اخلاقی این مطالعه در کمیته اخلاق پژوهش آسایشگاه خیریه کهریزک و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران به تصویب رسید. کلیه سالمندانی که تمایل ورود به مطالعه نداشتند مورد ارزیابی قرار نگرفتند.از تمامی شرکت کنندگان رضایت نامه کتبی اخذ شد. تمامی اطلاعات بدست آمده از شرکت کنندگان محرمانه تلقی شده و با حذف اطلاعات شخصی در اختیار پژوهشگران قرار گرفت.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت گرفته است. گروه تحقیق بر خود لازم می‌داند از همکاری شایسته سرکار خانم ندا نظری جهت مسئولیت نظارت و هماهنگی مطالعه در بنیاد خیریه کهریزک، هیأت مدیره، مدیریت و پرسنل بنیاد خیریه کهریزک در پشتیبانی امور اجرایی قدردانی نماید.

REFERENCES منابع

1. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2003; 108: 414–419.
2. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH Lakatta EG; Cardiovascular Health Study.The metabolic syndrome in older individuals: Prevalence and prediction of cardiovascular events. The Cardiovascular Health Study. Diabetes Care 2005; 28: 882–887.
3. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. Ann N Y Acad Sci. 2002; 967: 379-388.
4. Considine, RV Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive - leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996; 334: 292–295.
5. Hamilton BS, Paglia, AYM, Kwan, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. Nat Med 1995; 1:953–956.
6. Hosoda K, Masuzaki H, Ogawa Y, Miyawaki T, Hiraoka J, Hanaoka I. Development of radioimmunoassay for human leptin. Biochem Biophys Res Commun 1996; 221: 234–239.
7. Zheng D, Jones JP, Usala SJ, Dohm GL. Differential Expression of ob mRNA in Rat Adipose Tissues in Response to Insulin Biochemical & Biophysical Research Communication 1996; 218(2): 434-437.
8. Reaven GM: Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-1607.
9. Larsson H, Elmstahl S, Ahren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. Diabetes 1996; 45:1580–1584.
10. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:4406-4413.
11. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nat Med 1995; 1: 1155–1161.
12. Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. Endocr Rev 1993 ;14: 72-93.
13. Borkan GA, Norris AH. Fat redistribution and the changing dimensions of the adult male. Hum Biol 1977; 49: 495-514.
14. Borkan GA, Hults DE, Gerzof SG, Robbins AH, Silbert CK, et al. Age changes in body composition revealed by computed tomography. J Gerontol 1983; 38: 673-677.
15. Pouliet MC, Despres J-P, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. Am J Prev Cardiol 1994; 73: 460–468.
16. Wannamethee SG, Shaper AG, Morris RW, Whincup PH. Measures of adiposity in the identification of metabolic abnormalities in elderly men. Am J Clin Nutr 2005; 81: 1313–1321.
17. Huang KC, Lin RC, Kormas N, Lee LT, Chen CY, Gill TP et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28: 470–475.
18. Moreno LA, Pineda I, Rodriguez G, Fleta J, Giner A, Juste MG et al. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children. Horm Metab Res 2002; 34: 394–399.
19. Hodge AM, Boyko EJ, de Courten, M Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J et al. Leptin and other components of the metabolic syndrome in Mauritius—a factor analysis. Int J Obes Relat Metab Disord 2001 25: 126–131.
20. Hamidi A, Fakhrzadeh H, Moayyeri A, Heshmat R, Ebrahimpour P, Larijani B. Metabolic syndrome and leptin concentrations in obese children. Indian J Pediatr 2006 73(7): 593-596.
21. Zamboni M, Zoico E, Fantin F, Panaiota M, Francesco V, Tosoni P, et al. Relation between leptin and the metabolic syndrome in elderly women. J Gerontol Med Sci 2004, 59(A), 4: 396-400.
22. Alberti KG, Zimmet P, and Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. Lancet 2005; 366(9491): 1059–1062.
23. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285 (19): 2486–2497.

24. Esteghamati A, Ashraf H, Rashidi A, Meysamie A. Waist circumference cut-off for the diagnosis of metabolic syndrome in Iranian adults. Diab Res & Clin Prac 2008; 82: 104-107.
25. Personal correspondence, January 2001. Marybeth Weinberger, UN.
26. Ahre`n B, Pacini G. Age-related reduction in glucose elimination is accompanied by reduced glucose effectiveness and increased hepatic insulin extraction in men. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3350–3356.
27. Moller N, O'Brien P, Nair KS. Disruption of the relationship between fat content and leptin levels with aging in humans. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 931–934.
28. Ostlund Jr RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3909–3913.
29. Isidori AM, Strollo F, More` M, Caprio M, Aversa A, Moretti C et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult population of different body weights. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1954–1962.
30. Hodge AM, Boyko EJ, de Courten M, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, et al. Leptin and other components of the metabolic syndrome in Mauritius – a factor analysis. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25:126–131.
31. Wedick NM, Snijder MB, Dekker JM, Heine RJ, Stehouwer CD, Nijpels G, et al. Prospective Investigation of Metabolic Characteristics in Relation to Weight Gain in Older Adults: The Hoorn Study. Obesity 2009 Feb 5.
32. Wang Q, Hassager C, Ravn P, Wang S, Christiansen C. Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age-related or menopause-related? Am J Clin Nutr 1994; 60: 843- 848.
33. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. FASEB J 1998; 12(1):57-65.
34. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280: E745-E751.
35. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factoralpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. Diabetes Metab 2000; 26: 178-/182.
36. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. Life Sci 2000; 67: 291-300.
37. Mishima Y, Kuyama A, Tada A, Takahashi K, Ishioka T, Kibata M. Relationship between serum tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in obese men with Type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2001; 52: 119-123.
38. Hotamisligil GS. The role of TNF-alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. J. Intern. Med 1999; 245: 621-625.
39. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes 1996; 45(7): 988-991.
40. Boden G, Chen X, Kolaczynski JW, Polansky M. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. J Clin Invest 1997; 100: 1107–1113.
41. Koopmans SJ, Frolich M, Gribnau EH, Westendorp RG, DeFronzo RA. Effect of hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations and food intake in rats. Am J Physiol 1998; 274: E998–E1001.
42. Sonnenberg GE, Krakower GR, Hoffmann RG, Maas DL, Hennes MM, Kissebah AH. Plasma leptin concentrations during extended fasting and graded glucose infusions: relationships with changes in glucose, insulin, and FFA. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4895–4900.
43. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 670–676.
44. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment, Nature 1997 389: 374–377.
45. 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: 2117–2124.
46. Rossetti L, Massillon D, Barzilai N, Vuguin P, Chen W, Hawkins M, et al. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. J Biol Chem 1997 272: 27758–27763.

47. Lee Y, Wang MY, Kakuma T, Wang ZW, Babcock E, McKorkle K, et al. Liporegulation in diet-induced obesity: The antisteatotic role of hyperleptinemia. J Biol Chem 2001; 276: 5629–5635.
48. Farooqi S, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al.Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med 1999; 341: 879–884.
49. Farooqi S, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. J Clin Invest 2002; 110: 1093–1103.
50. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O'kirwan F, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 4531–4536.
51. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy, N Engl J Med 2002; 346: 570–578.
52. Morley JE, Perry HM III, Baumgartner RP, Garry PJ. Leptin, adipose tissue and aging—is there a role for testosterone? J Gerontol Biol Sci 1999; 54A: B108–B109.
53. Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, Rhodes CJ, Myers MG, Schwartz MW. Intracellular signaling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. Nature 2001; 413: 794–795.
54. Ntyintyane L, Panz V, Raal FJ, Gill G. Leptin, adiponectin, and high-sensitivity C-reactive protein in relation to the metabolic syndrome in urban South African blacks with and without coronary artery disease. Metab Syndr Relat Disord. 2009; 7(3): 243-248.
55. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(2): 579-84.
56. Lonnquivst F, Arner P, Nedfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in human obese subjects. Nat Med 1995; 1: 950-953.
57. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M et al. Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. Diabetes1995; 44: 855–858.
58. Haffner SM, Mykkanen L, Rainwater DL, Karhapaa P, Laakso M. Is leptin concentration associated with insulin resistance syndrome in nondiabetic men? Obesity research (US) 1999; 7: 164–169.
59. Boyns DR, Crossley JN, Abrams ME, Jarrett RJ, Keen H. Oral glucose tolerance and related factors in a normal population sample. I. Blood sugar, plasma insulin, glyceride, and cholesterol measurements and the effects of age and sex. BMJ 1969; 1: 595– 598.
60. Macotela Y, Boucher J, Tran TT, Kahn CR. Sex and depot differences in adipocyte insulin sensitivity and glucose metabolism. Diabetes. 2009 Apr;58(4):803-12. Epub 2009 Jan 9.
61. Combs TP, Berg AH, Rajala MMW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. Diabetes 2003; 52: 268-276.
62. Banks WA, Altmann J, Sapolsky RM, Phillips-Conroy JE, Morley JE. Serum leptin levels as a marker for a syndrome X-like condition in wild baboons. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1234– 1240.
63. Baumgartner RN, Ross RR, Waters DL, Brooks WM, Morley JE, Montoya GD, et al. Serum leptin in elderly people: association with sex hormones, insulin, and adipose tissue volumes. Obes Res 1999; 7: 141–149.
64. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. Science 1996; 274: 1185–1188.
65. De Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M, et al. Hyperleptinaemia: the missing link in the, metabolic syndrome? Diabet Med 1997; 14: 200–208.
66. Fischer S, Hanefeld M, Haffner SM, Fuchs C, Schwanebeck U, Kohler C, et al. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. Acta Diabetologica 2002; 39: 105–110.