

## ارتباط بین لپتین سرم با عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو در زنان یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲

مریم تقدیر<sup>۱</sup>، دکتر سیدابوالقاسم جزایری<sup>۱</sup>، دکتر محمود جلالی<sup>۱</sup>، مهکامه عاشورپور<sup>۱</sup>، مجتبی سپندی<sup>۲</sup>، دکتر اسداله رجبی<sup>۲</sup>

۱) گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۲) گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۳) انجمن دیابت ایران، تهران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، کدپستی ۶۴۴۶-۱۴۱۵۵، دکتر سید ابوالقاسم جزایری؛ e-mail: jazaiers@tums.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** هورمون لپتین توسط سلول‌های بافت چربی سنتز می‌شود و در تنظیم متابولیسم انرژی، ذخایر بافت چربی و وزن بدن نقش مهمی دارد.  $TNF-\alpha$  و  $IL-6$  سیتوکین‌هایی هستند که با نمایه‌ی توده‌ی بدن و مقاومت به انسولین ارتباط دارند. هم‌چنین افزایش پراکسیداسیون لیپید در بیماران دیابتی باعث تولید مالون‌دی‌آلدئید (MDA) می‌شود. برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که بین لپتین با  $TNF-\alpha$ ،  $IL-6$  و MDA ارتباط وجود دارد. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین لپتین با عوامل التهابی ( $TNF-\alpha$  و  $IL-6$ ) و استرس اکسیداتیو (MDA) در زنان یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. مواد و روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی مقطعی - تحلیلی است که در ۴۵ زن دیابتی و ۴۵ زن سالم با محدوده سنی ۶۰-۴۵ سال و نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) ۲۵-۳۰ کیلوگرم بر مترمربع انجام شد. میزان قند خون ناشتا، لپتین،  $TNF-\alpha$  و  $IL-6$  در هر دو گروه اندازه‌گیری شدند. از آزمون تی مستقل برای مقایسه‌ی میانگین و از ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی همبستگی متغیرها در دو گروه استفاده شد. یافته‌ها: بین لپتین و MDA در زنان بزرگسال دیابتی ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد ( $r=0/04$ ). بین لپتین و  $IL-6$  و  $TNF-\alpha$  در زنان بزرگسال دیابتی ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد (به ترتیب  $r=0/06$  و  $r=0/02$ ). نتیجه‌گیری: بین لپتین سرم با عوامل التهابی ( $TNF-\alpha$  و  $IL-6$ ) و استرس اکسیداتیو (MDA) در زنان یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط آماری معنی‌دار مشاهده نشد.

### واژگان کلیدی: لپتین، عوامل التهابی، استرس اکسیداتیو، دیابت نوع ۲

دریافت مقاله: ۸۷/۱۲/۱۰ - دریافت اصلاحیه: ۸۸/۳/۱۸ - پذیرش مقاله: ۸۸/۳/۲۳

### مقدمه

دیابت ملیتوس شامل گروهی از اختلال‌های متابولیک است که شیوع آن در سطح دنیا بسیار متغیر می‌باشد.<sup>۱</sup> مهم‌ترین عوامل خطرساز بروز دیابت نوع ۲ دریافت بالای انرژی، سن بالا، عدم تحرک و چاقی هستند.<sup>۲</sup> از عوارض و مشکلات دیابت می‌توان به نابینایی، اختلال‌ها کلیوی،

پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی - عروقی و قطع عضو (پا) اشاره کرد.<sup>۳،۴</sup>

لپتین هورمون ترشح شده از بافت چربی، هم منعکس کننده‌ی ذخایر انرژی در بافت چربی محیطی است و هم نقش مهمی در حفظ تعادل انرژی دارد که این نقش را به وسیله‌ی سیگنال میزان ذخایر انرژی به مغز و اثر بر تنظیم اشتها و متابولیسم انرژی انجام می‌دهد.<sup>۵</sup> برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که بین انسولین با لپتین ارتباط وجود دارد که در

ارتباط بین استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین<sup>۲۴،۲۵</sup> در شروع دیابت باشد.

با توجه به افزایش روزافزون بیماری دیابت و اهمیت لپتین در پاتوژنز بیماری دیابت از طریق ارتباط احتمالی با عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو، به نظر می‌رسد بررسی ارتباط بین لپتین با این عوامل به خصوص در بیماران دیابتی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار باشد.

این مطالعه با هدف تعیین وجود ارتباط بین لپتین با عوامل التهابی (IL-6 و TNF- $\alpha$ ) و استرس اکسیداتیو (MDA) در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. لازم به ذکر است که همگی شرکت‌کننده‌ها در این مطالعه دارای اضافه وزن بودند.

## مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی مقطعی - تحلیلی است. در این مطالعه روش نمونه‌گیری سهل‌الوصول<sup>v</sup> بود و افراد واجد شرایط به ترتیب مراجعه تا تکمیل حجم مورد نظر انتخاب شدند. در این مطالعه ۴۵ زن دیابتی مراجعه‌کننده به انجمن دیابت ایران در تهران و ۴۵ زن سالم شرکت کردند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از ابتلا به دیابت نوع ۲ که حداقل ۳ سال از شروع بیماری آنها گذشته باشد (در مورد گروه زنان سالم، این مورد در معیارهای عدم ورود قرار گرفت)، نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)<sup>vi</sup> ۳۰-۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، قرار داشتن در محدوده‌ی سنی ۴۵-۶۰ سال، و تمایل به همکاری در طرح. همگی بیماران دیابتی فقط داروهای کاهش‌دهنده‌ی قند خون دریافت می‌کردند. هیچ‌کدام از نمونه‌ها بیماری‌های مزمن (قلبی - عروقی، کلیوی و اختلال غده تیروئید) نداشتند و داروهای کاهش‌دهنده‌ی چربی خون و مکمل روی دریافت نمی‌کردند.

از همگی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه برای خون‌گیری رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد و هیچ مداخله‌ای برای افراد شرکت‌کننده انجام نشد، همچنین، همگی اطلاعات گرفته شده از افراد مورد بررسی در تمام مراحل از جمله انتشار یافته‌ها، محرمانه ماند.

قبل از مصرف قرص‌های پایین‌آورنده‌ی قند خون و پس از گرفتن رضایت‌نامه از همگی افراد مورد مطالعه در حالت

نتیجه می‌تواند این امکان را که لپتین در پاتوژنز بیماری دیابت نوع ۲ نقش دارد بدهد.<sup>۷۸</sup> تصور می‌شود که لپتین نقش مهمی در برقراری ارتباط بین وضعیت تغذیه و سیستم ایمنی داشته باشد.<sup>۹</sup>

IL-6<sup>i</sup> یک سیتوکین است که به طور عمده از مونوسیت‌ها و ماکروفاژها ترشح می‌شود. این سیتوکین باعث ایجاد تغییرات متابولیسمی و سلولی بسیاری در بیماران با وضعیت بحرانی می‌گردد.<sup>۱۰</sup> TNF- $\alpha$  در مقاومت به انسولین ناشی از چاقی افزایش می‌یابد که نشان دهنده‌ی این امر است که احتمال دارد TNF- $\alpha$  نقشی در بروز مقاومت به انسولین داشته باشد.<sup>۱۱</sup>

اینترلوکین-۶ (IL-6)<sup>ii</sup> نیز یک سیتوکین است که به میزان زیادی توسط بافت چربی تولید می‌شود و میزان در گردش آن با نمایه‌ی توده‌ی بدن، حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز مرتبط است.<sup>۱۲</sup> این دو سیتوکین می‌توانند با اثر بر سلول‌های ایمنی منجر به التهاب‌های موضعی یا عمومی شده و در نتیجه با اثر بر عملکرد سیستم اندوتلیال در بروز اختلال‌های مربوط به چاقی مانند دیابت نقش داشته باشند.<sup>۱۳</sup> برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که بین لپتین و عوامل التهابی (IL-6، TNF- $\alpha$ ) ارتباط وجود دارد،<sup>۱۴-۱۶</sup> که نیاز به مطالعه‌های بیشتری در این زمینه به خصوص در بیماران دیابتی وجود دارد.

در بیماران دیابتی بالا بودن قند خون باعث افزایش استرس اکسیداتیو و در نتیجه تغییر در ساختار و عملکرد پروتئین‌ها و لیپیدها می‌گردد.<sup>۱۷</sup> پراکسیداسیون لیپید منجر به تولید آلدئیدهای سمی می‌شود که یکی از سمی‌ترین آنها مالون‌دی‌آلدئید (MDA)<sup>iii</sup> است<sup>۱۸</sup> که می‌تواند با تیوباربیتوریک اسید ترکیب شود و تشکیل کمپلکس رنگی به نام مواد فعال اسید تیوباربیتوریک (TBARS)<sup>iv</sup> را بدهد که در آزمایشگاه قابل اندازه‌گیری است.<sup>۱۹</sup> برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که بین لپتین و MDA ارتباط وجود دارد.<sup>۲۰-۲۲</sup> مطالعه‌های اخیر نشان داده‌اند که لپتین منجر به افزایش استرس اکسیداتیو در سلول‌های اندوتلیال انسان در محیط آزمایشگاهی و بدن انسان می‌شود.<sup>۲۱</sup> ارتباط قوی بین چاقی و مقاومت به انسولین نشان می‌دهد که لپتین ممکن است واسطه‌ی اصلی<sup>۲۲</sup>

i- Tumor Necrosis Factor- $\alpha$

ii - Inter leukin 6

iii - Malon Dialdehyde

iv - Thiobarbituric Acid Reactive Substances

v - Convenient sampling

vi - Body Mass Index

۵۳۰ نانومتر قرائت گردید، سپس با استفاده از مقادیر حاصل برای محلول‌های استاندارد غلظت MDA بر حسب نانومول بر میلی‌لیتر محاسبه شد.

مقادیر در این مطالعه به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار بیان شدند. از آزمون تی مستقل برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمی در دو گروه زنان دیابتی و سالم استفاده شد. از ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی همبستگی متغیرها در دو گروه استفاده شد. سطح معنی‌داری آماری ۵٪ انتخاب شد.

### یافته‌ها

براساس جدول ۱ میانگین سن، نمایه‌ی توده‌ی بدن و طول مدت یائسگی در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری ندارند. همچنین، براساس جدول ۱ میانگین گلوکز در گروه زنان بزرگسال دیابتی بیشتر از گروه زنان بزرگسال سالم بود که از نظر آماری معنی‌دار است ( $p < 0.001$ ). میانگین لپتین در گروه زنان بزرگسال سالم ( $9/33 \pm 0/61$ ) نانوگرم بر میلی‌لیتر) از گروه زنان بزرگسال دیابتی ( $7/76 \pm 0/49$ ) نانوگرم بر میلی‌لیتر) بیشتر بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ( $p = 0/046$ ).

ناشتا (۱۲ ساعت) ۱۰ میلی‌لیتر خون از ورید دست گرفته شد و در لوله‌های شیشه‌ای بدون ضد انعقاد ریخته شد. ابتدا لوله‌ها به مدت ۰/۵ ساعت در حرارت آزمایشگاه قرار داده شدند و سپس به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۱۵۰۰g سانتریفوژ شدند تا سرم جدا شود.

اندازه‌گیری قند خون با روش آنزیمی با استفاده از کیت زیست‌شیمی انجام شد. لپتین سرم با استفاده از کیت (Biovendor, Heidelberg, Germany) با حساسیت ۰/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر و با درصد ضریب تغییرات درون آزمونی ۵/۶٪ با روش الایزا اندازه‌گیری شد. TNF- $\alpha$  با استفاده از کیت (Bender MedSystem, Vienna, Austria) با حساسیت ۲/۳ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و با درصد ضریب تغییرات درون آزمونی ۶٪ با روش الایزا اندازه‌گیری شد. IL-6 با استفاده از کیت (Bender MedSystem, Vienna, Austria) با حساسیت ۰/۹۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و با درصد ضریب تغییرات درون آزمونی ۳/۴٪ با روش الایزا اندازه‌گیری شد. میزان MDA سرم به روش اسپکتوفوتومتری توصیف شده توسط Satoh و با استفاده از اسید تیوباربیتوریک تعیین شد.<sup>۲۶</sup> در این روش اسیدتیوباربیتوریک (TBA) محلول در سولفات سدیم به نمونه اضافه شد. پس از حرارت دادن کروموژن حاصل توسط n - بوتیل الکل استخراج شد و میزان جذب نور در فاز محلول در طول موج

جدول ۱- مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه زنان بزرگسال دیابتی نوع ۲ و سالم

متغیر	گروه	دیابتی	سالم	مقدار P
سن (سال)		۵۴/۱۳ $\pm$ ۰/۴۴*	۵۲/۷۸ $\pm$ ۰/۷۲	۰/۱۱۳
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)		۲۷/۶۷ $\pm$ ۰/۲۶	۲۷/۴۷ $\pm$ ۰/۳	۰/۶۰۷
طول مدت یائسگی (سال)		۴/۹۶ $\pm$ ۰/۳۶	۵/۵۶ $\pm$ ۰/۵۷	۰/۳۷۸
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)		۱۶۸/۶۲ $\pm$ ۷/۵	۹۳/۷۶ $\pm$ ۱/۷	< ۰/۰۰۱
لپتین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)		۷/۷۶ $\pm$ ۰/۴۹	۹/۳۳ $\pm$ ۰/۶۱	۰/۰۴۶
IL-6 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)		۲/۳ $\pm$ ۰/۲۵	۱/۷ $\pm$ ۰/۲۱	۰/۰۸
TNF- $\alpha$ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)		۴/۳ $\pm$ ۰/۲۲	۲/۹ $\pm$ ۰/۱۵	< ۰/۰۰۱
MDA (نانومول بر میلی‌لیتر)		۲/۴ $\pm$ ۰/۰۸	۲/۳ $\pm$ ۰/۰۸	۰/۶۴

\* اعداد به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند.

اکسیداتیو ناشی از افزایش گلوکز و اسیدهای چرب آزاد، نقش مهمی در بروز مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا دارد.<sup>۲۴،۲۸</sup> ارتباط قوی بین چاقی و مقاومت به انسولین نشان می‌دهد که لپتین ممکن است واسطه‌ی اصلی<sup>۲۳</sup> ارتباط بین استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین<sup>۲۴،۲۵</sup> در شروع دیابت باشد. ارتباط بین لپتین و پراکسیداسیون لیپید در بیماری‌های مرتبط با چاقی مانند دیابت هنوز به طور دقیق مشخص نشده است<sup>۲۳</sup> اما مطالعه‌های اخیر نشان داده‌اند که لپتین تولید رادیکال آزاد را در سلول‌های اندوتلیال عروق کوچک به خصوص در دیابت افزایش می‌دهد.<sup>۲۹</sup> سازوکار اثر لپتین بر استرس اکسیداتیو مشخص نیست اما ممکن است با اثر لپتین بر اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندری و در نتیجه افزایش تولید رادیکال‌های آزاد ارتباط داشته باشد.<sup>۳۰</sup> استرس اکسیداتیو، به خصوص پراکسیداسیون لیپید، می‌تواند عامل تعیین‌کننده‌ی میزان لپتین باشد و ممکن است افزایش استرس اکسیداتیو و هیپرلپتینمی با هم در شروع دیابت نوع ۲ و پیشرفت آن دخیل باشند.<sup>۳۱</sup> لپتین علاوه بر تنظیم وزن بدن با جلوگیری از دریافت غذا و تحریک مصرف انرژی نقش مهمی در تنظیم عملکرد اندوکراین، تولید مثل و ایمنی دارد. لپتین را می‌توان به عنوان یک سیتوکین التهابی در نظر گرفت. بخاطر نقش دوجانبه‌ی لپتین به عنوان هورمون و سیتوکین می‌توان گفت که لپتین با سیستم ایمنی و سیستم نورواندوکراین مرتبط است. بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در زنان بزرگسال دیابتی بین لپتین و  $TNF-\alpha$  ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد. بررسی‌ها در بیماران دیابتی نشان داده است که بین لپتین و  $TNF-\alpha$  در این بیماران ارتباط مستقیمی وجود دارد.<sup>۱۴</sup> مطالعه‌های مختلف نشان داده‌اند که  $TNF-\alpha$  بیان ژن لپتین و میزان در گردش آن را تغییر می‌دهد.<sup>۱۳،۱۵،۱۶</sup> همین‌طور مشخص شده است که تولید لپتین در زمان عفونت و التهاب افزایش می‌یابد.<sup>۳۱</sup> بررسی‌ها نشان داده‌اند که علاوه بر لپتین،  $TNF-\alpha$  نیز نقش مهمی در مقاومت به انسولین، هموستاز گلوکز، مصرف انرژی یا تنظیم وزن بدن به عهده دارد.<sup>۲۲-۲۴</sup> ارتباط  $TNF-\alpha$  با هموستاز انرژی و متابولیک به این شکل است که از یک طرف افزایش  $TNF-\alpha$  منجر به کاهش وزن، افزایش متابولیسم و انرژی مصرفی در حال استراحت می‌شود<sup>۲۵-۲۷</sup> و از طرفی در چاقی بیان ژن  $TNF-\alpha$  در سلول‌های چربی افزایش می‌یابد که با بروز مقاومت به

میانگین IL-6 و MDA در دو گروه زنان بزرگسال دیابتی و زنان بزرگسال سالم اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند. میانگین  $TNF-\alpha$  در گروه زنان بزرگسال دیابتی ( $4/3 \pm 0/22$ ) پیکوگرم بر میلی‌لیتر) به طور معنی‌داری بیشتر از زنان بزرگسال سالم ( $2/9 \pm 0/15$ ) پیکوگرم بر دسی‌لیتر) بود ( $p < 0/001$ ).

براساس جدول ۲، بین لپتین و MDA در دو گروه ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت. بین لپتین و IL-6 و  $TNF-\alpha$  در دو گروه زنان بزرگسال دیابتی و زنان بزرگسال سالم ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت.

جدول ۲- همبستگی لپتین با MDA، IL-6،  $TNF-\alpha$  در دو گروه زنان بزرگسال دیابتی نوع ۲ و سالم

متغیر	گروه دیابتی	گروه سالم
	ضریب همبستگی (r)	ضریب همبستگی (r)
MDA (نانومول بر میلی‌لیتر)	۰/۰۴۴*	-۰/۰۲۲
IL-6 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	-۰/۰۰۶	۰/۰۰۴
$TNF-\alpha$ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۰/۰۲۲	۰/۰۳۹

\* هیچ کدام از همبستگی‌ها معنی‌دار نبوده‌اند.

## بحث

مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین ارتباط احتمالی بین لپتین با عوامل التهابی ( $TNF-\alpha$  و IL-6) و استرس اکسیداتیو (MDA) در دو گروه زنان یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲ و سالم انجام شد.

بر پایه‌ی یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بین لپتین با MDA در زنان بزرگسال دیابتی ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت. افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپید به سبب اختلال در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود.<sup>۲۳</sup> در بیماران دیابتی هیپرگلیسمی به مدت طولانی منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود که خود را به صورت افزایش در میزان MDA در افراد دیابتی نشان می‌دهد.<sup>۲۷</sup> بررسی‌ها در این بیماران نشان داده است که بین لپتین با TBARS ارتباط مستقیمی وجود دارد.<sup>۳۳</sup> مطالعه‌ها نشان داده‌اند که استرس

سیتوکین باعث تغییر در بیان ژن لپتین و میزان در گردش آن می‌شود،<sup>۱۳،۱۵</sup> ولی در بیماری‌های شدید IL-6 تحریک‌کننده‌ی اصلی لپتین نیست.<sup>۴۳</sup> شاید دلیل نتیجه‌ی به دست آمده در این مطالعه، کاهش معنی‌دار لپتین در اثر افزایش گلوکز در این بیماران باشد که منجر به ایجاد رابطه‌ی معکوس بین IL-6 و لپتین شده است.

در نهایت، می‌توان این طور نتیجه‌گیری کرد که در مطالعه‌ی حاضر بین لپتین سرم با عوامل التهابی (TNF- $\alpha$  و IL-6) و استرس اکسیداتیو (MDA) در زنان یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط آماری معنی‌دار مشاهده نشد. توصیه می‌شود مطالعه‌های دیگر با حجم نمونه‌ی بیشتر و طراحی طولی انجام شود.

**سپاسگزاری:** بدین وسیله از پشتیبانی مالی و اجرایی دانشگاه علوم پزشکی تهران تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین از تمام افراد شرکت‌کننده در این مطالعه، به خصوص بیماران دیابتی عضو انجمن دیابت ایران، و کارکنان انجمن دیابت ایران صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

## References

- Salgueiro MJ, Krebs N, Zubillaga MB, Weill R, Postaire E, Lysionek AE, et al. Zinc and Diabetes Mellitus Is There a Need of Zinc Supplementation in Diabetes Mellitus Patients? *Biol Trace Elem Res* 2001 Sep; 81: 215-28.
- Mahan LK, Escott- Stump S. *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. 10 ed. Phil: WB Saunders Co; 2000.
- Pan R, Li GW, Hu YH, Liu PA, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-44.
- Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FWJ, Grabowski S, Kaplan J, Adair C, et al. Zinc May Regulate Serum Leptin Concentrations in Humans. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 270-5.
- Segal K.R, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 988-91.
- Ookuma M, Ookuma K, York DA. Effects of leptin on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets. *Diabetes* 1998; 47:219-23.

انسولین مرتبط است.<sup>۲۲،۲۴،۲۸</sup> اثر قوی TNF- $\alpha$  بر لپتین می‌تواند اثر مهمی در فیزیولوژی انسان داشته باشد. فعالیت سیستم TNF- $\alpha$  با افزایش مصرف انرژی و کاهش وزن مرتبط است،<sup>۲۳،۲۵-۲۷</sup> ارتباط بین لپتین با TNF- $\alpha$  این احتمال را که TNF- $\alpha$  از طریق سیستم لپتین باعث افزایش مصرف انرژی و کاهش وزن می‌شود افزایش می‌دهد.<sup>۱۴</sup> در نهایت می‌توان گفت که TNF- $\alpha$  در اختلال‌های متابولیک ناشی از افزایش لپتین نقش دارد.<sup>۳۹</sup>

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، بین لپتین و IL-6 در گروه زنان بزرگسال دیابتی ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد. بررسی‌ها در بیماران دیابتی نشان داده است که در بیماران دیابتی نوع ۲ لپتین با IL-6 مرتبط است.<sup>۴۰</sup> مشخص شده است که علاوه بر بافت چربی، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها نیز IL-6 را سنتز می‌کنند.<sup>۴۱</sup> IL-6 و TNF- $\alpha$  نقش مهمی در ایجاد التهاب مزمن خفیف دارند.<sup>۴۲</sup> بررسی‌ها نشان داده‌اند که IL-6 مانند لپتین با نمایه‌ی توده‌ی بدن و مقاومت به انسولین مرتبط است،<sup>۴۰</sup> بنابراین همراه با افزایش وزن التهاب نیز بروز می‌کند. همچنین مشخص شده که این

- 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: 670-6.
- Park MC, Chung SJ, Park YB, Lee SK. Pro-inflammatory effect of leptin on peripheral blood mononuclear cells of patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 170-5.
- Shils ME, Olson JA, Shike M, et al. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2006.
- Fruhbeck G, Gomwz-Ambrosi Y, Muruzabal Fj, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E827-47.
- Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 505-28.
- Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996; 97: 2152-7.
- Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios A, Doulgerakis DE, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-a system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3408-13.
- Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3d, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role

- in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 185: 171-5.
16. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J ClinEndocrinol Metab* 1997; 82: 4080-2.
  17. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, Le Guen C, Baxter MA, Thorpe G, et al. Poor glycemic control is associated with reduced serum free radical scavenging (antioxidant) activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 638-44.
  18. Esterbauer H, Schau RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal malondialdehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 81-128.
  19. Regnstrom J, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hamsten A. Susceptibility to Low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992; 339: 1183-6.
  20. Ustundag B, Gungor S, Aygün AD, Turgut M, Yilmaz E. Oxidative status and serum leptin levels in obese prepubertal children. *Cell Biochem Funct* 2007; 25: 479-83.
  21. Konukoglu D, Serin O, Turhan MS. Plasma leptin and its relationship with lipid peroxidation and nitric oxide in obese female patients with or without hypertension. *Arch Med Res* 2006; 37: 602-6.
  22. Zwirska-Korczala K, Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Pilek K, Suchanek R, Pierzchala K, et al. Role of leptin, ghrelin, angiotensin II and orexins in 3T3 L1 preadipocyte cells proliferation and oxidative metabolism. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 1: S53-64.
  23. Stefanovic A, Stevuljevic JK, Spasic S, Stanojevic NB, Bujisic N. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 156-63.
  24. Kajimoto Y, Kaneto H. Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1011: 168-76.
  25. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European group for the study of insulin resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997; 100: 1166-73.
  26. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 1978; 90: 37-43.
  27. Ahmed FN, Naqvi FN, Shafiq F. Lipid peroxidation and serum antioxidant enzymes in patient with type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 481-9.
  28. Evans L, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 599-622.
  29. Yamagishi S, Amano S, Inagaki Y, Okamoto T, Takeuchi T, Inoue H. Pigment epithelium-derived factor inhibits leptin-induced angiogenesis by suppressing vascular endothelial growth factor gene expression through anti-oxidative properties. *Microvasc Res* 2003; 65: 186-90.
  30. Yamagishi S, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase. *J Biol Chem* 2001; 276: 25096-100.
  31. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005; 579: 295-301.
  32. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
  33. Toomey D, Redmond P, Bouchier-Hayes D. Mechanisms mediating cancer cachexia. *Cancer* 1995; 76: 2418-26.
  34. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-8.
  35. Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2600-5.
  36. Keller U. Pathophysiology of cancer cachexia. *Support Care Cancer* 1993; 1: 290-4.
  37. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor and regulation of metabolism in infection: role of systemic versus tissue levels. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 233-9.
  38. Hotamisligil GS, Peraldi P, Spiegelman BM. The molecular link between obesity and diabetes. *Curr Opin Endocr Diabetes* 1996; 3: 16-23.
  39. Chu NF, Spiegelman D, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Glycemic status and soluble tumor necrosis factor receptor levels in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight US men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1085-92.
  40. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3338-42.
  41. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-30.
  42. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.
  43. Torpy DJ, Bornstein SR, Chrousos GP. Leptin and interleukin-6 in sepsis. *Horm Metab Res* 1998; 30: 726-9.

Original Article

# Relationship Between Serum Leptin Concentration and Inflammatory Factors and Oxidative stress in Postmenopausal Type II Diabetic Women

Taghdir M<sup>1</sup>, Djazayeri SA<sup>1</sup>, Djalali M<sup>1</sup>, Ashourpour M<sup>1</sup>, Sepandi M<sup>2</sup>, Rajab A<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Nutrition and Biochemistry, and <sup>2</sup>Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences. <sup>3</sup>Iranian Diabetes Society, Tehran, I.R. Iran  
e-mail: jazaiers@tums.ac.ir

Received: 28/03/2009, Accepted: 13/06/2009

## Abstract

**Introduction:** Leptin, a hormone secreted by the adipocytes, has a role in the pathogenesis of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). There are relationships between Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and Interleukin-6 (IL-6) with Body Mass Index (BMI) and insulin resistance. Increased lipid peroxidation leads to produce MDA in diabetic people. It has been shown that, there are relationships between leptin and TNF- $\alpha$ , IL-6, and MDA, showing that increased lipid peroxidation leads to MDA production in diabetics. This study investigates relationships between serum leptin concentration and inflammatory intermediate and oxidative stress in postmenopausal diabetic women. **Materials and Methods:** We studied 45 postmenopausal diabetic women and 45 postmenopausal healthy women (controls), aged between 45-60 y and with BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>. Fasting blood sugar, serum leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6, and MDA were determined in postmenopausal diabetics and healthy women, and comparisons were performed using the t test in the diabetic and healthy groups. Pearson correlation was used to evaluate the relations among different variables in two groups. **Results:** There were non significant correlations between leptin and TNF- $\alpha$  ( $r=0.2$ ) and IL-6 ( $r= -0.06$ ) in postmenopausal diabetic women, and also between leptin and MDA ( $r= 0.04$ ) in postmenopausal diabetic women. **Conclusion:** There were no significant relationships between serum leptin and TNF- $\alpha$ , IL-6, and MDA in postmenopausal diabetic women. It seems these relationships need to be further clarified in future studies with larger sample sizes.

**Keywords:** Leptin, Inflammatory factors, Oxidative stress, Type 2 diabetes mellitus